

**Über Darstellung und Umsetzungen einiger
N-Hydroxymethyl-thiocarbonsäureamide**

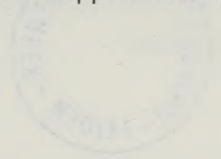
Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von
Hans-Henning Hotzel
aus Beelitz

Marburg 1966

Über Darstellung und Umsetzungen einiger N-Hydroxymethyl-thiocarbonsäureamide

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg



vorgelegt von

Hans-Henning Hotzel

aus Beelitz

Marburg 1966



Als Dissertation angenommen am: 24.1.1966

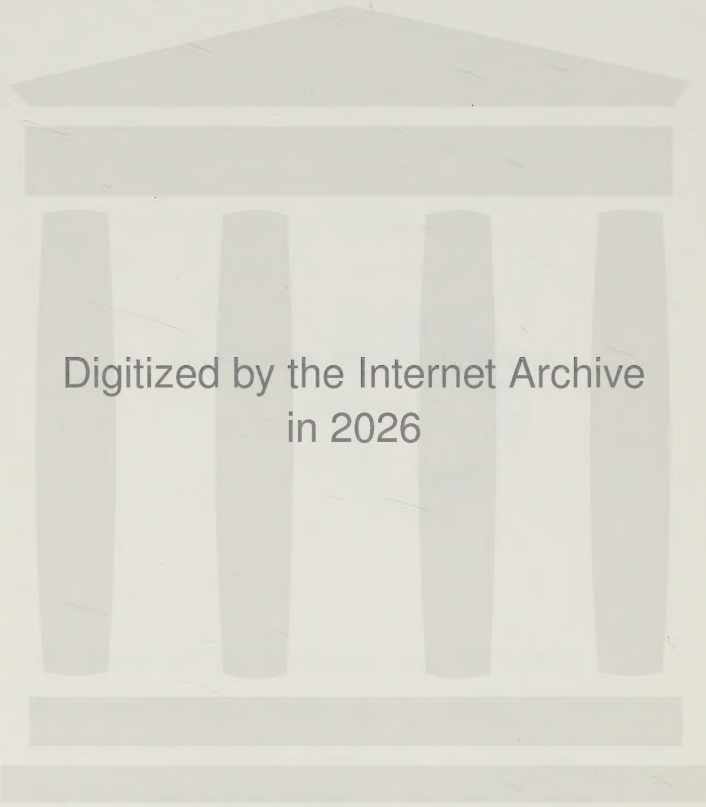
Berichterstatter: Prof. Dr. H. Böhme

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Dimroth

Tag der mündlichen Prüfung: 30. April 1966

Meinen Eltern und meiner Frau

gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554417_0021

Inhaltsverzeichnis

A. Theoretischer Teil

	Seite
Einleitung	11-20
Darstellung von N-Hydroxymethyl-thio-carbonsäureamiden	20-22
N-Mannichbasen von Thiocarbonsäureamiden	22-25
1.) Kondensation von N-Hydroxymethyl-thiocarbonsäureamiden mit sek. Aminen	
2.) Direkte Mannich-Kondensation	
Strukturbeweis der N-Mannichbasen	25-35
1.) IR-Spektren	
2.) Chemischer Strukturbeweis:	
a) Schwefelung der entsprechenden Sauerstoffverbindungen	
b) Entschwefelung der N-Mannichbasen	
c) Alkylierung der N-Mannichbasen	
Versuche, die N-Mannichbasen zu oxydieren	35-36
Versuche, die N-Mannichbasen in der Iminoform darzustellen	36-37
Salze der N-Mannichbasen und ihre hydrolytische Spaltung	37-41
N-Chlormethyl-thiocarbonsäureamide	41-50
1.) Darstellung und Eigenschaften	
2.) Umsetzung mit sek. und tert. Aminen	
3.) Versuche, die N-Chlormethyl-thiocarbonsäureamide mit Natriumsalzen von CH-aciden Verbindungen und mit Alkoholaten umzusetzen	
4.) Umsetzung der N-Chlormethyl-thiocarbonsäureamide mit Mercaptanen	

Kondensation der N-Hydroxymethyl-
thiocarbonsäureamide:

50-62

- 1.) Kondensation mit Mercaptanen
- 2.) Selbstverätherung von N-Hydroxy-
methyl-thiobenzamid
- 3.) Veresterung mit Sulfonsäuren

B. Praktischer Teil

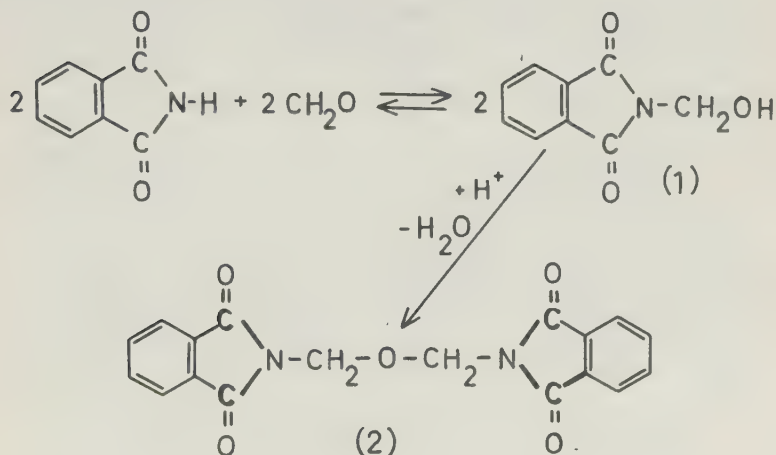
	Seite
N-Hydroxymethyl-thiobenzamid (20)	63
N-Hydroxymethyl-thioacetamid (21)	64
N-Hydroxymethyl-phenylthioacetamid (22)	65
N-Hydroxymethyl-diphenylthioacetamid (23)	65
Piperidinomethyl-thioacetamid (24a)	66
Morpholinomethyl-thioacetamid (24b)	67
Pyrrolidinomethyl-thioacetamid (24c)	68
Piperidinomethyl-thiobenzamid (24d)	69
Morpholinomethyl-thiobenzamid (24e)	70
ß,ß'-Dichlor-diäthylaminomethyl-thiobenz- amid (24f)	71
Pyrrolidinomethyl-thiobenzamid (24g)	73
Dimethylaminomethyl-thiobenzamid (24h)	74
Piperidinomethyl-phenylthioacetamid (24i)	75
Piperidinomethyl-diphenyl-thioacetamid (24k)	76
Pyrrolidinomethyl-diphenyl-thioacetamid (24m)	77
Morpholinomethyl-diphenylthioacetamid (24l)	79
Piperidinomethyl-S-methyl-thiobenzamid- hydrobromid (30)	80
Piperidinomethyl-S-methyl-thiobenzamid- hydrojodid (30a)	81
Entschwefelung von Piperidinomethyl- thiobenzamid (24d) mit alkalischem Wasserstoffsuperoxyd	82
Entschwefelung von Piperidinomethyl- thiobenzamid (24d) mit Silbernitrat	83

Hydrolyse von Piperidinomethyl-S-methyl-thiobenzamid-hydrobromid (30)	83
Bis-3,5-diphenylmethyl-1,2,4-thiadiazol (34)	84
1-Methyl-4-thiobenzamidomethyl-piperazin (37)	85
1-Methyl-4-thioacetamidomethyl-piperazin (38)	86
1-Methyl-4-diphenylthioacetamidomethyl-piperazin (39)	87
Morpholinomethyl-thiobenzamid-hydrochlorid (36a)	87
Piperidinomethyl-thiobenzamid-hydrochlorid (36b)	88
Piperidinomethyl-thiobenzamid-hydrobromid (36c)	89
1-Methyl-4-thioacetamidomethyl-piperazin-bis-hydrochlorid (40)	90
1-Methyl-4-diphenyl-thioacetamidomethyl-piperazin-bis-hydrochlorid (40a)	90
1-Methyl-4-thiobenzamidomethyl-piperazin-bis-hydrochlorid (41)	91
Bis-piperazinomethyl-thiobenzamid (42)	92
Bis-piperazinomethyl-diphenylthioacetamid (43)	93
N-Chlormethyl-thiobenzamid (44)	94
N-Chlormethyl-diphenylthioacetamid (45)	95
Bis-thiobenzamidomethyl-thioäther (48)	96
Thiobenzamidomethyl-benzylsulfid (55)	97
Thiobenzamidomethyl-phenylsulfid (56)	98
Phenylthioacetamidomethyl-benzylsulfid (57)	99
Bis-thiobenzamidomethyl-äther (58)	99
N-Tosyl-hydroxymethyl-S-thiobenzamidomethyl-benziminothioäther (59)	100
N-Sulfonyl-hydroxymethyl-S-thiobenzamidomethyl-benziminothioäther (60)	101

Theoretischer Teil

Einleitung

N-Methylolamide sind schon seit längerer Zeit bekannt. F. SACHS¹⁾ stellte als erster N-Hydroxymethyl-phthalimid (1) aus Formaldehyd und Phthalimid dar. Der Aldehyd ist in dieser gut kristallisierenden Verbindung relativ locker gebunden, sie kann jedoch, wie ein stabiler Alkohol, durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure in den Äther (2) übergeführt werden.

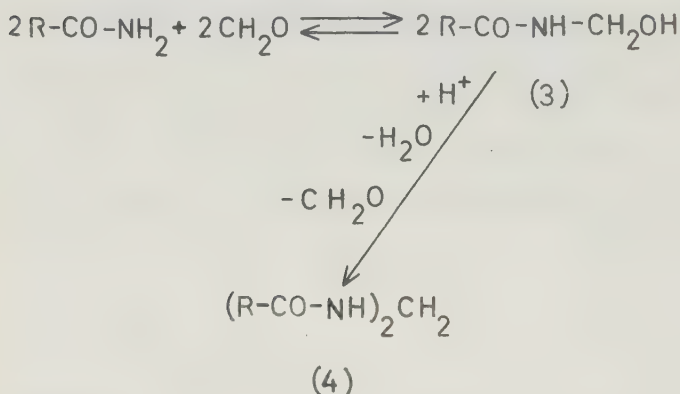


A. EINHORN²⁾ gewann später analog N-Hydroxymethyl-carbonsäureamide (3); sie enthalten den Aldehyd noch

1) F. SACHS, Ber.dtsch.chem.Ges. 31, 3230 (1898)

2) A. EINHORN, E. BISCHKOPFF u. B. SCELINSKI, Liebigs Ann.Chem. 343, 223 (1905)

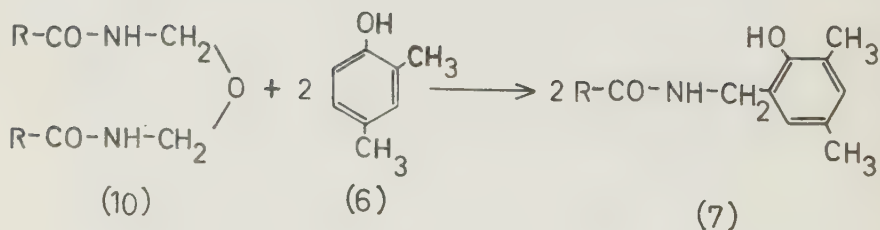
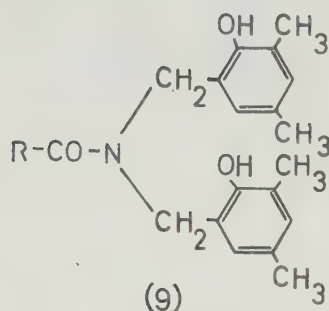
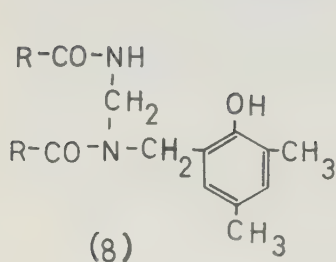
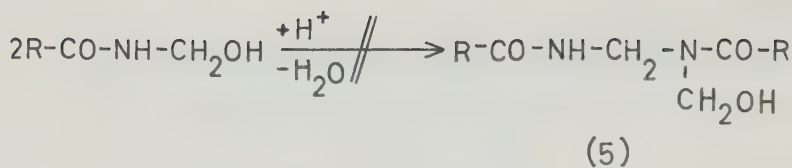
weniger fest gebunden als N-Hydroxymethyl-phthalimid (2) und gehen unter Einwirkung von Mineralsäuren in Methylen-bis-amide (4) über.



einer Vorschrift von A. EINHORN und Mitarbeitern²⁾ darstellten. Sie setzten es mit 2,4-Dimethylphenol (6) um und erhielten ein Oxybenzyl-acylamid (7), dessen Entstehung auf die Ätherstruktur hindeutet. Falls die Verbindung nämlich ein N-Hydroxymethyl-N,N'-methylen-diamid (5) wäre, sollte entweder ein Oxybenzyl-methylen-bis-acylamid (8) oder ein Bis-(oxybenzyl)-acylamid (9) entstehen.

Nach R. D. HAWORTH und Mitarbeitern⁴⁾ entstehen bei der Umsetzung von N-Hydroxymethyl-amiden mit primären Alkoholen in rascher Reaktion Äther. Mit sekundären Alkoholen verläuft die Reaktion wesentlich langsamer, mit tertiären Alkoholen erfolgt überhaupt keine Umsetzung. Da die N-Hydroxymethyl-amide als primäre Alkohole anzusprechen sind, ist es wahrscheinlich, daß man bei der Kondensation zweier Molekeln symmetrische Äther erhält. R. C. PETERSON und H. R. BROWNELL⁵⁾ untersuchten in Unkenntnis der Arbeit von G. ZIGEUNER und Mitarbeitern³⁾ die Kondensationsprodukte der N-Hydroxymethyl-amide mittels der IR-Spektren und glaubten, auf die N-Hydroxymethyl-methylen-struktur (5) schließen zu können. N. O. BRACE und G. I. MANTELL⁶⁾ jedoch konnten an Hand sorgfältiger IR-spektrometrischer Untersuchungen der Kondensationsprodukte lang-

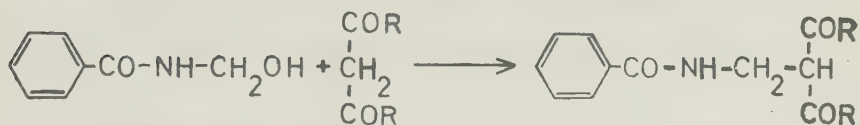
-
- 4) R. D. HAWORTH, D. H. PEACOCK, W. R. SMITH u. R. MAC. GILLIVRAY, J.chem.Soc. (London), 2972 (1952)
5) R. C. PETERSON u. H. R. BROWNELL, J.org.Chem. 25, 843 (1960)
6) N. O. BRACE u. G. I. MANTELL, J.org.Chem. 26, 5176 (1961)



kettiger N-Hydroxymethyl-alkylamide und deren Derivate nachweisen, daß diesen Verbindungen Ätherstruktur zukommt (10). Sie stellten fest, daß die IR-Spektren keine OH-Banden mehr aufweisen, sofern die Substanzen frei von Ausgangsprodukten waren. Sie bestätigten somit die Untersuchungen von G. ZIGEUNER, W. KNIERZINGER und K. VOGLAR³⁾.

J. TSCHERNIAC⁷⁾ kondensierte N-Hydroxymethylphthalimid (1) mit aromatischen Verbindungen, z. B. mit Benzol, eine Methode, die A. EINHORN⁸⁾ auf Carbonsäureamide ausweitete.

L. MONTI⁹⁾ gelang in ähnlicher Weise die Benzamidomethylierung von β -Diketonen, wobei (11) entsteht.



(11)

Dem Verfahren von TSCHERNIAC - EINHORN kommt jedoch in der aliphatischen Reihe nur eine untergeordnete Bedeutung zu.

7) J. TSCHERNIAC, *Frdl. Fortschr. Teerfarb. Fabrikat.* **6**, 143 (1902)

8) A. EINHORN, *Liebigs Ann.Chem.* **343**, 207 (1905)

9) L. MONTI, *Gazz.chim.Ital.* **60**, 39 (1930)

Mit Mercaptanen setzten sich die N-Methylol-carbonsäureamide zu Thioäthern um⁴⁾ und mit Essigsäure bildeten sich Ester¹⁰⁾.

A. EINHORN, E. BISCHKOPFF und B. SCELINSKI²⁾ kondensierten ferner N-Hydroxymethylverbindungen von Carbonsäureamiden mit sekundären Aminen und erhielten Amidomethyl-amine; Verbindungen dieses Typs hatte F. SACHS¹⁾ bereits durch Kondensation von Phthalimid, Formaldehyd und Piperidin nach Art einer Mannich-Kondensation erhalten.

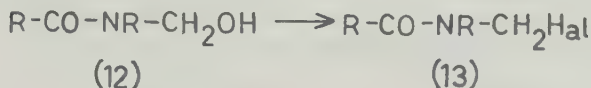
N-Hydroxymethyl-carbonsäureamide lassen sich in die N-Halogenmethyl-amide überführen. S. GABRIEL¹¹⁾ gewann als erster N-Chlormethyl-phthalimid aus der N-Hydroxymethylverbindung und Chlorwasserstoff. Ähnlich sind N-Chlormethyl-carbonsäureamide von I. B. RUST und H. W. VAN DELDEN¹²⁾ durch Umsetzung von Carbonsäureamiden mit Formaldehyd dargestellt worden.

10) H. KADOWSKI, Bull.chem.Soc. Japan 11, 248 (1936)

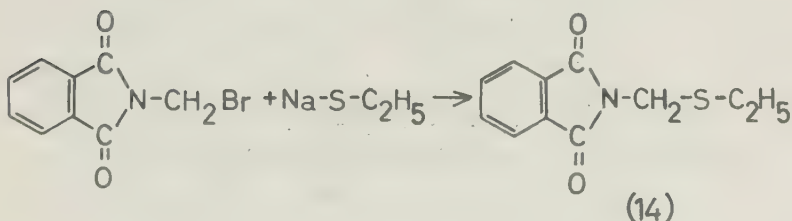
11) S. GABRIEL, Ber.dtsch.chem.Ges. 41, 242 (1908)

12) I. B. RUST u. H. W. VAN DELDEN, Amer.Pat. 2399 603 der Montclair Research Corp., vgl. C.A. 40, 4229 (1946), sowie K. TERAMURA, T. NIWA u. R. ODA, Bull.Inst.chem.Res., Kyoto Univ. 28, 73 (1952), vgl. C.A. 47, 3223 (1953), und J.chem.Soc. Japan, ind.chem.Sect. 57, 405 (1954), vgl. C.A. 49, 15734 (1955)

Eine einfache und allgemein gültige Methode zur Gewinnung von N-Chlormethyl-carbonsäureamiden beschrieben H. BÖHME und Mitarbeiter¹³⁾. Sie setzten N-Hydroxymethyl-carbonsäureamide (12) mit Phosphorhalogeniden unter inerten Lösungsmitteln um.



Die N-Chlormethyl-carbonsäureamide (13) sind sehr vielseitig verwendbare Verbindungen. So ist z. B. die Bildung von Äthern mit Alkoholaten oder Alkoholen¹⁴⁾, die Reaktion mit Aminen zu Acylamidomethyl-aminen¹⁵⁾, die Amidomethylierung CH-acider Verbindungen¹⁶⁾ und die Bildung von Thioäthern (14) mit Mercaptanen⁴⁾ 17) beschrieben worden.



13) H. BÖHME, R. BROESE, A. DICK, F. EIDEN u. D. SCHÜNEMANN, Chem.Ber. 92, 1599 (1959)

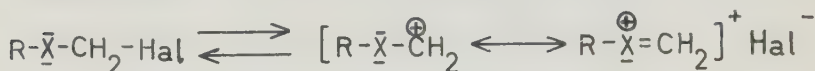
14) H. H. HOPKINS, J.Amer.chem.Soc. 45, 541 (1933)

15) G.W. PUCHER u. T. B. JOHNSON, J.Amer.chem.Soc. 44, 817 (1922)

16) H. BÖHME, R. BROESE u. F. EIDEN, Chem.Ber. 92, 1258 (1959)

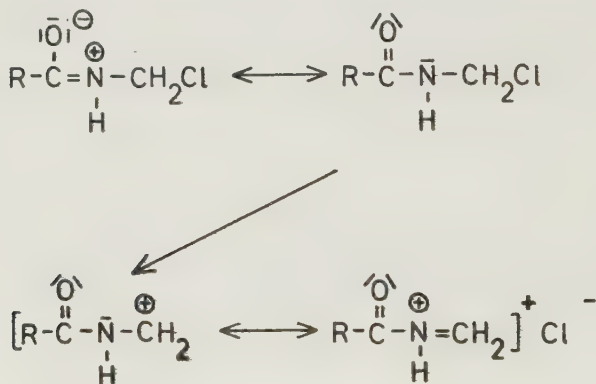
17) W. SCHNEIDER, Liebigs Ann.Chem. 386, 348 (1911)

Die Aktivität des Halogens wird in derartigen heteroatomhaltigen Halogenverbindungen durch Ausbildung eines mesomeriestabilisierten Onium - Ions bewirkt, das mit der kovalenten Form im Gleichgewicht steht:



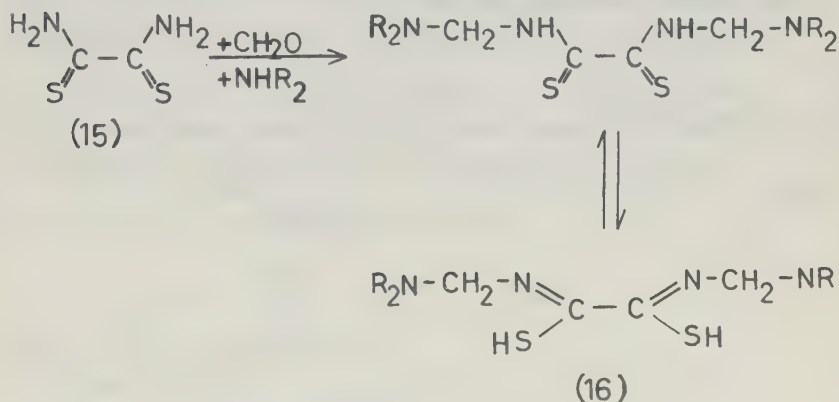
Die Beweglichkeit des Halogens hängt einmal von der Art des Heteroatoms ab und zum anderen von den benachbarten funktionellen Gruppen.

Eine Abnahme der Reaktionsfähigkeit ist bei den Acylaminoethyl-halogeniden im Vergleich zu den -halogenierten Aminen durch die benachbarte Carbonylgruppe



mit ihrer Tendenz zur Aufrichtung bedingt, da die mesomere Form mit aufgerichteter Doppelbindung die Ausbildung des mesomeriestabilisierten Kations hemmt.

Entsprechende Untersuchungen an Thioamiden sind bisher nicht beschrieben. Lediglich O. WALLACH¹⁸⁾ hatte bei dem Versuch, Dithiooxamid (15) mit Formaldehyd unter Zusatz von sekundären Aminen als Kondensationsmittel umzusetzen, eine N-Mannichbase (16) unter Austritt von zwei Molekülen Wasser erhalten.



Das Reaktionsprodukt bildete Bleisalze, wodurch der Beweis der Aminoalkylierung am Stickstoffatom erbracht war¹⁹⁾.

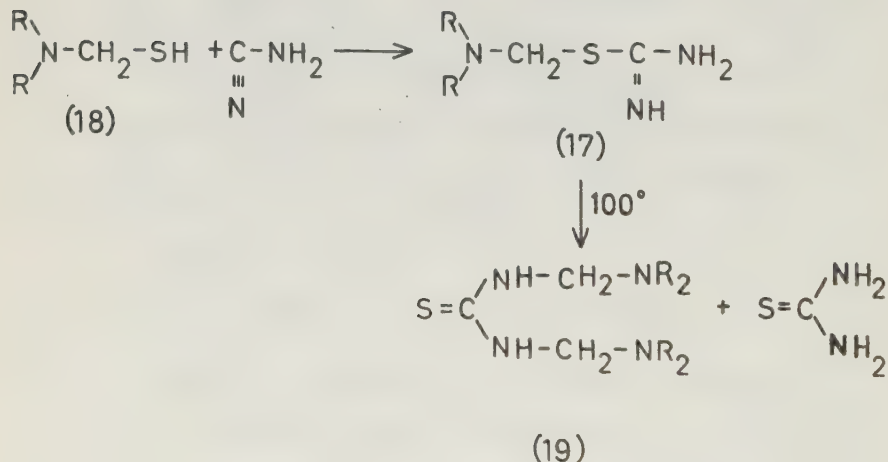
H. BÖHME, K. DIETZ und K. D. LEIDREITER²⁰⁾ beschrieben die Kondensation von Thioharnstoff, Formaldehyd und sekundären Aminen zu Isothioharnstoffderivaten (17), deren Struktur dadurch bewiesen wurde,

18) O. WALLACH, Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, math.-physik. Kl. 2, 215-218 (1899)

19) O. WALLACH, Ber.dtsch.chem.Ges. 13, 528 (1880)

20) H. BÖHME, K. DIETZ, K. D. LEIDREITER, Arch. Pharmaz, Ber.dtsch.pharmaz.Ges. 287/59, 198-204 (1954)

daß es gelang, sie auf einem anderen, eindeutigen Wege darzustellen. So setzten sie z. B. Dialkyl-amino-methyl-mercaptan (18) mit Cyanamid um, wobei lediglich Isothioharnstoffderivate entstehen konnten. Allerdings gehen die gebildeten S-Derivate beim Erhitzen in Toluol durch Trans - Aminomethylierung in Thioharnstoff und die normalen N,N'-disubstituierten Verbindungen über (19).



Darstellung von N-Hydroxymethyl-thiocarbonsäureamiden.

Es erschien nun von Interesse, entsprechende Untersuchungen an Thiocarbonsäureamiden vorzunehmen und zu prüfen, ob sie, wie bei der von O. WALLACH¹⁸⁾ beschriebenen Umsetzung von Dithiooxamid (15) am Stickstoffatom oder wie bei der von H. BÖHME und Mitarbei-

tern²⁰⁾ beschriebenen Umsetzung von Thioharnstoff am Schwefelatom aminomethyliert werden.

Ich setzte zunächst einige Thiocarbonsäureamide mit Formaldehyd zu Hydroxymethylverbindungen um. Es entstanden dabei N-Hydroxymethyl-thiocarbonsäureamide, wie später über die Struktur ihrer Kondensationsprodukte bewiesen wurde. Entweder setzt man die Thiocarbonsäureamide mit einem Überschuß an wäßriger Formaldehydlösung um oder man schmilzt sie mit Paraformaldehyd zusammen. Ein Überschuß an Formaldehyd ist dabei von Vorteil, da sonst das Reaktionsgleichgewicht auf der Seite der Ausgangsprodukte liegt.



Folgende N-Hydroxymethyl-thiocarbonsäureamide wurden dargestellt:

N-Hydroxymethyl-thiobenzamid (20),

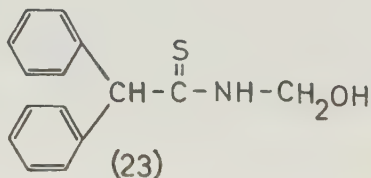
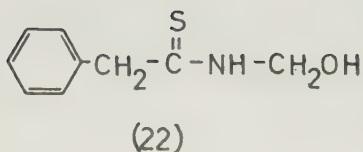
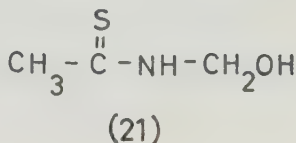
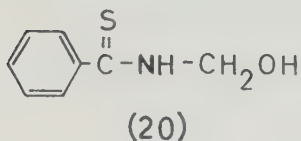
N-Hydroxymethyl-thioacetamid (21),

N-Hydroxymethyl-phenylthioacetamid (22) und

N-Hydroxymethyl-diphenylthioacetamid (23).

N-Hydroxymethyl-thiobenzamid (20) ist eine kristalline, bei 65° schmelzende Substanz, die aus einem Gemisch von Methylenchlorid und Chloroform durch Zugabe

von Petroläther umkristallisiert werden kann. Die anderen drei Verbindungen sind viskose Öle; sie lassen sich nicht in den kristallinen Zustand überführen

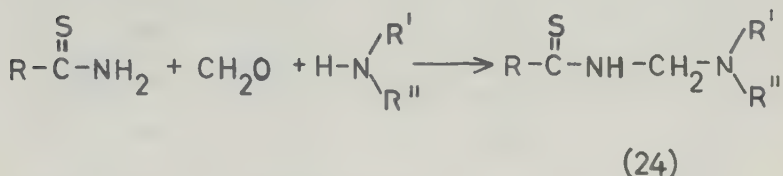


und zerfallen bei längerem Stehenlassen unter Abgabe von Formaldehyd und Abscheidung der kristallinen Thiocarbonsäureamide. Eine Reinigung durch Destillation gelang nicht, denn es trat dabei Zersetzung ein.

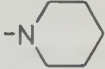
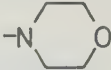
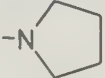
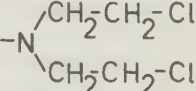
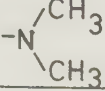
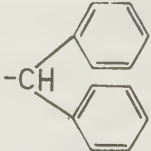
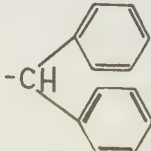
N-Mannichbasen von Thiocarbonsäureamiden

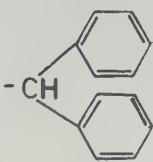
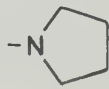
Leicht und in guter Ausbeute ließen sich die N-Hydroxymethyl-thiocarbonsäureamide mit sekundären Aminen wie Piperidin, Morpholin, Pyrrolidin, Dimethylamin oder β,β' -Dichlor-diäthylamin kondensieren. Es entstehen N-Mannichbasen (24), die sich in besseren Ausbeuten auch auf direktem Wege nach Art einer Mannich-

Kondensation aus einem Thiocarbonsäureamid, Paraformaldehyd und sekundären Aminen in glatter Reaktion erhalten lassen.



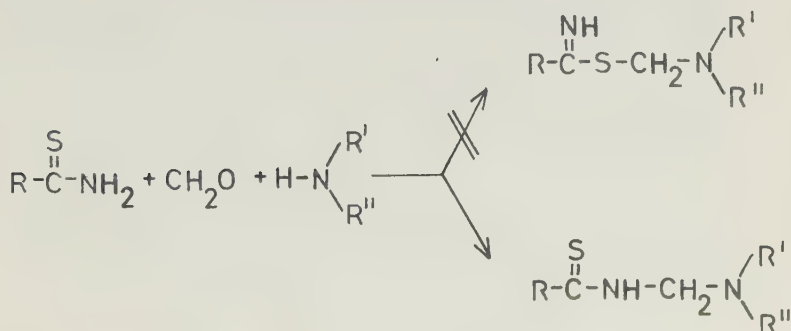
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen sind dargestellt worden. Sie waren in allen Fällen kristallin und ließen sich durch Umkristallisieren ohne Schwierigkeiten reinigen. Mit Ausnahme der Abkömmlinge des Thioacetamids sind sie in Wasser praktisch unlöslich. Durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die ätherische Lösung gelingt die Überführung in die Hydrochloride, ebenfalls kristalline Verbindungen, die in wäßriger Lösung schnell zerfallen. Die aus Thiobenzamid gebildeten Verbindungen sind gelb gefärbt, alle anderen farblos. Zum Teil zersetzen sie sich bei längerem Stehenlassen an der Luft in ihre Ausgangsprodukte.

	R	$\begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}'' \end{array}$
24a	$-\text{CH}_3$	
24b	$-\text{CH}_3$	
24c	$-\text{CH}_3$	
24d		
24e		
24f		
24g		
24h		
24i	$-\text{CH}_2$ - 	
24k		
24l		

	R	$\begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}'' \end{array}$
24m		

Strukturbeweis der N-Mannichbasen

Der im Folgenden aufgeführte Strukturbeweis sicherte hinlänglich die Annahme, daß die Aminomethylierung der Thiocarbonsäureamide nicht analog der von H. BÖHME und Mitarbeitern²⁰⁾ beschriebenen Aminomethylierung des Thioharnstoffs am Schwefelatom erfolgt, sondern entsprechend der von O. WALLACH¹⁹⁾ beschriebenen Aminomethylierung des Dithiooxamids am Stickstoff.



Im IR-Spektrum bedingt die C=S-Doppelbindung eine Bande im Bereich zwischen 8,34 und 9,52 μ ($1050 - 1200 \text{ cm}^{-1}$), die C=N-Doppelbindung ist durch eine solche bei 5,92 - 6,10 μ ($1690 - 1640 \text{ cm}^{-1}$) charakterisiert²¹⁾. Das Spektrum des Thiobenzamids (25) ist in Abb. 1 wiedergegeben. Es zeigt zwischen 6,15 und 6,28 μ ($1625 - 1595 \text{ cm}^{-1}$) die Deformationsschwingung der primären Amidgruppe zusammen mit der ersten aromatischen Bande des Benzolringes.

Im Spektrum des Thioacetamids (26) in Abb. 4 unterscheidet sich davon nur durch das Fehlen der ersten aromatischen Bande des Benzolringes. Vergleicht man damit die Spektren der Mannichbasen in Abb. 2, 3, 5 und 6, so stellt man fest, daß die erste deutliche Bande bei 6,5 μ (1535 cm^{-1}) liegt.

Würde es sich bei den Verbindungen um Thioiminoäther handeln, so müßte eine deutliche Bande der zum Benzolring in Konjugation stehenden C=N-Doppelbindung bei 6,0 - 6,1 μ ($1665 - 1640 \text{ cm}^{-1}$) auftreten. Bei sämtlichen Mannichbasen dieser Art fehlt jedoch diese Bande, was auf das Vorliegen der Thioamidstruktur schließen läßt.

Im Bereich zwischen 8,34 und 9,52 μ ($1050 - 1200 \text{ cm}^{-1}$) beobachtet man mehrere starke Banden, deren Zuordnung

21) L.J. BELLAMY, UR-Spektren und chem. Konst.
Dr. D. Steinkopf, Darmstadt 1955

auf Schwierigkeiten stößt. Zur Erhärtung der Vermutung, daß die dargestellten N-Mannichbasen durch Aminoalkylierung am Stickstoff entstanden sind, wurde ein chemischer Strukturbeweis durchgeführt.

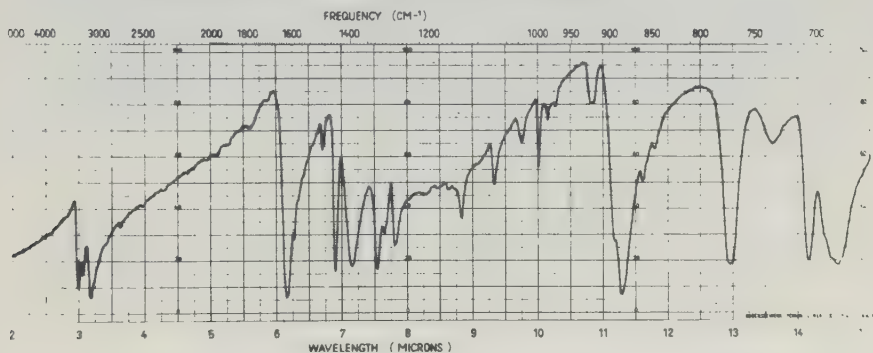


Abb. 1: IR-Spektrum von Thiobenzamid (KBr-Preßling) (25)

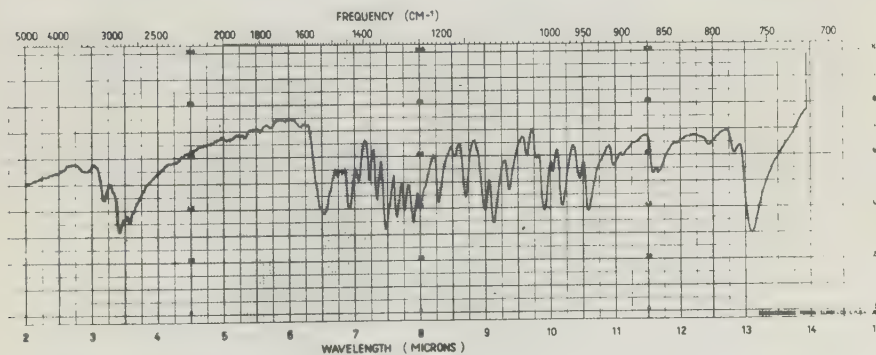


Abb. 2: IR-Spektrum von Piperidinomethylthiobenzamid (KBr-Preßling) (24d)

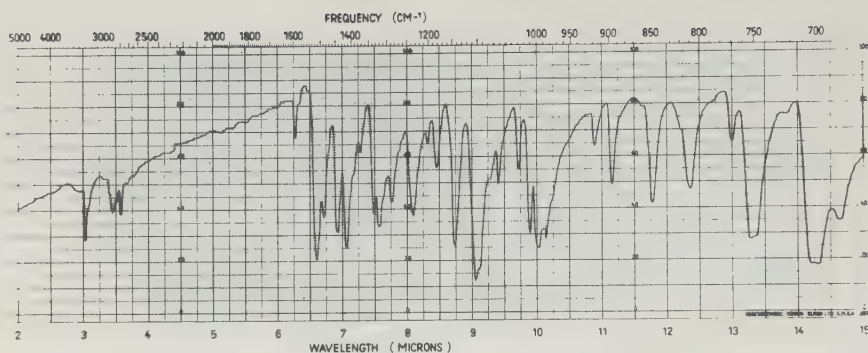


Abb. 3: IR-Spektrum von Morpholinomethyl-diphenylthioacetamid (24e) (KBr-Preßling)

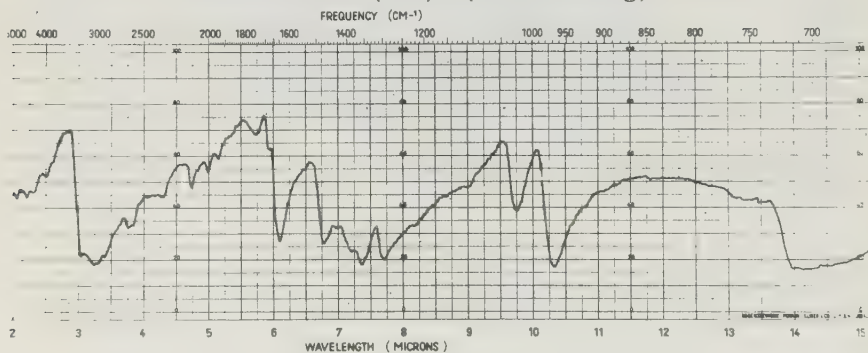


Abb. 4: IR-Spektrum von Thioacetamid (KBr-Preßling) (26)

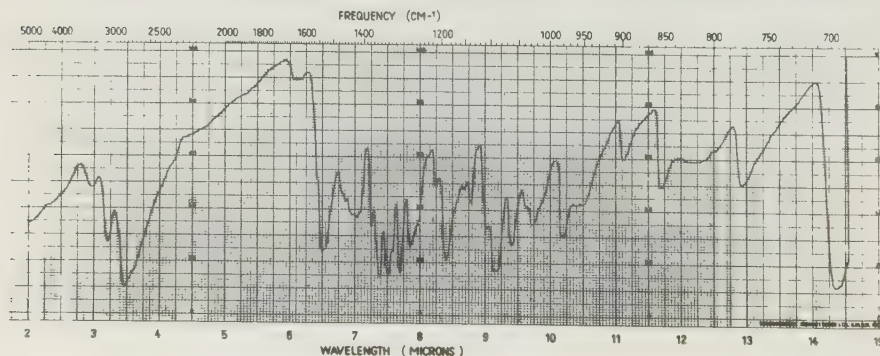


Abb. 5: IR-Spektrum von Piperidinomethylthioacetamid (KBr-Preßling) (24a)

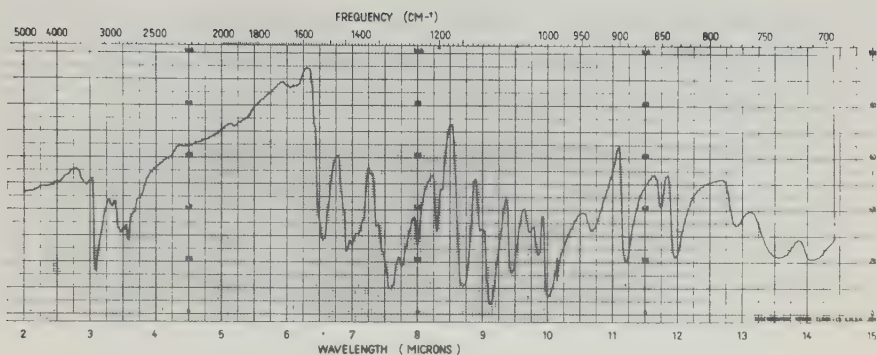
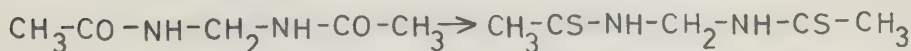


Abb. 6: IR-Spektrum von Morpholinomethylthioacetamid (KBr-Preßling) (24b)

A. W. HOFMANN²²⁾ überführte substituierte Carbonamide mit Phosphorpentasulfid in die entsprechenden Thioamide. G. PULVERMACHER²³⁾ gelang es, N,N'-Methylenbis-acetamid (27) mit Phosphorpentasulfid in N,N'-Methylenbis-thioacetamid (28) zu überführen.



(27)

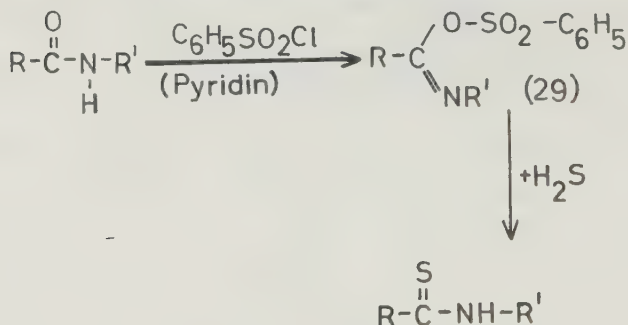
(28)

Ich versuchte, in ähnlicher Weise, die Sauerstoff-Analoga der N-Mannichbasen zu schwefeln. Es trat jedoch Spaltung ein; isoliert wurde jeweils nur das entsprechende Carbonsäureamid. Erfolglos waren

22) A. W. HOFMANN, Ber.dtsch.chem.Ges. 11, 338 (1878)

23) G. PULVERMACHER, Ber.dtsch.chem.Ges. 25, 304 (1892)

auch meine Bemühungen, entsprechend J. WITTE und R. HUISGEN²⁴⁾ die N-substituierten Carbonsäureamide in die entsprechenden Thioamide zu überführen. Hierbei entstehen zunächst durch Einwirkung von Benzolsulfochlorid Imidosulfonate (29), die anschließend mit Schwefelwasserstoff thiolysiert werden.



Primäre Carbonamide sind dieser Reaktion nicht zugänglich, da sie bei der Einwirkung von Benzolsulfochlorid in Pyridin Nitrile liefern. Mit dem von mir untersuchten Benzamidomethyl-piperidin führte diese Umsetzung nicht zu definierten Umsetzungsprodukten.

Ein Hinweis auf das Vorliegen der Thioamidform war darin zu sehen, daß sich die N-Mannichbasen mit Silbernitrat oder alkalischem Wasserstoffsuperoxyd

24) J. WITTE u. R. HUISGEN, Chem.Ber. 91, 1129 (1958)

entschwefeln ließen. R. KITAMURA²⁵⁾ hat in mehreren Arbeiten Verbindungen mit einer C=S-Doppelbindung mit alkalischem Wasserstoffsuperoxyd in die entsprechenden Carbonylverbindungen überführt. Der abgespaltene Schwefel wurde dabei zum Sulfat oxydiert.



Diese Reaktion gelingt bei allen Verbindungen, bei denen durch die Gegenwart eines Wasserstoffs an dem zur C=S-Doppelbindung benachbarten Atom die Ausbildung einer Thio-Enol-Gruppierung möglich ist, so z. B. bei Thioketonen, Thionsäureestern und -amiden und Thioharnstoffderivaten. Auf der gleichen Reaktion beruht die Senfölbestimmung von H. BÖHME und Mitarbeitern²⁶⁾. Nicht zugänglich sind dieser Reaktion Thioiminoäther. Versuchte ich, N-Piperidinomethyl-thiobenzamid (24d) auf diese Art zu entschwefeln, so gelang dies, zugleich trat eine Spaltung ein, so daß Benzamid neben Natriumsulfat und Piperidin isoliert werden konnte. Beim Ansäuern des Rückstandes trat stechender Geruch nach Ameisensäure auf.

25) R. KITAMURA, J.pharmac.Soc. Japan, 54, 1 (1934)

26) H. BÖHME, G. EPDING u. M. FLIES, Z.analyt.Chem. 129, (1949)

Erfolglos verliefen Versuche, Thiobenzamido-methyl-piperidin (24d) durch Umsetzung mit Acetylchlorid in ein quartäres Salz zu überführen, wie das A. MÜLLER²⁹⁾ mit den entsprechenden Sauerstoffverbindungen gelungen war. Als Zwischenprodukt entsteht hierbei die N-Chlormethylverbindung, die mit einer zweiten Molekel Ausgangsmaterial das quartäre Salz bildet.

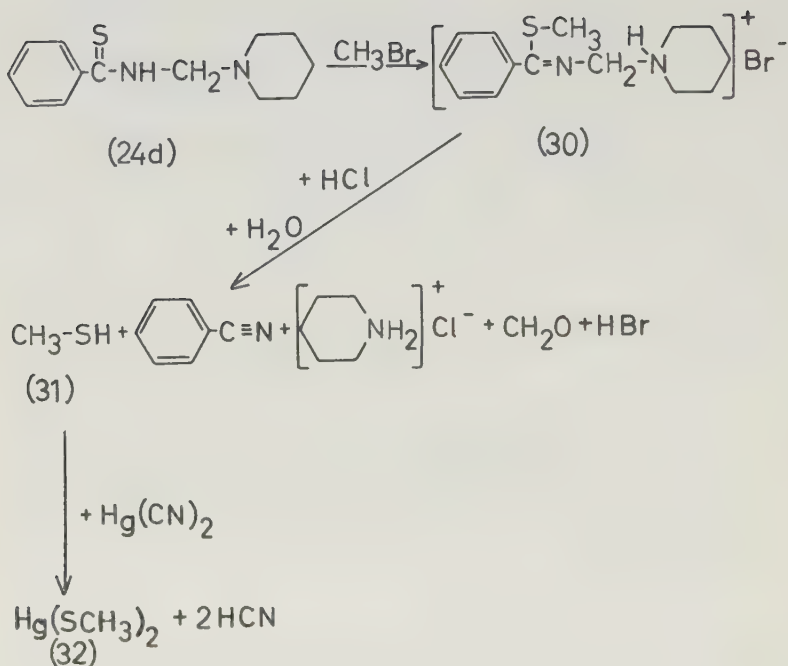
Ich konnte bei der Umsetzung der analogen Schwefelverbindung mit Acetylchlorid lediglich das Hydrochlorid des Ausgangsmaterials isolieren. Seine Bildung dürfte auf eine Abspaltung von Chlorwasserstoff aus dem angewandten Acetylchlorid zurückzuführen sein^{30) 31)}.

Einen eindeutigen Hinweis auf die Thioamidstruktur brachte schließlich die Alkylierung der von mir dargestellten Mannichbasen (24). Durch Umsetzungen mit Methylbromid oder Methyljodid in methanolischer Lösung erhielt ich Salze, die bei der anschließenden hydrolytischen Spaltung Methylmercaptan lieferten. Das heißt, daß die Methylierung am Schwefel erfolgt war, wie das bei Thioamiden bekannterweise der Fall ist. Dem Methylierungsprodukt käme damit die Struktur (30) zu, bei der durch hydrolytische Spaltung die Entstehung von Methylmercaptan verständlich ist.

29) A. MÜLLER, Dissertation Marburg (1961)

30) E. WEDEKIND, Liebigs Ann.Chem. 318, 90 (1901)

31) F. KLAGES u. E. ZANGE, Liebigs Ann.Chem. 607, 35 (1957)

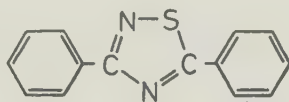


Das entstandene Methylmercaptan (31) wurde in einem Peligotrohr aufgefangen, welches mit gesättigter Quecksilbercyanidlösung gefüllt war. Das dabei ausfallende Quecksilbermethylmercaptid (32) wurde durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit authentischer Substanz identifiziert. Bei Versuchen, aus den Salzen die Basen freizusetzen, trat sofort Zersetzung ein.

Dieses Ergebnis steht in Einklang mit den Arbeiten von F. ARNDT³²⁾, A. CLAUS³³⁾, A. BERNTHSEN und H. KLINGER³⁴⁾, nach denen Isothioharnstoffderivate als freie Basen unbeständig sind.

Versuche, die N-Mannichbasen zu oxydieren

Die Oxydation der Thioamide ist mit verschiedenen Reagenzien möglich und führt zu unterschiedlichen Produkten. Ich untersuchte die Einwirkung von Jod, Wasserstoffperoxyd, Eisen(III)-chlorid und Dimethylsulfoxyd. In allen Fällen, in denen ich von N-Mannichbasen des Thiobenzamids ausging, wurden als Oxydationsprodukt lediglich 3,5-Diphenyl-1,2,4-thiadiazol (33) isoliert, eine Verbindung, die W. WALTER³⁵⁾ bereits aus Thiobenzamid und Jodlösung erhalten hatte.



(33)

Analog entstand aus den N-Mannichbasen, die sich vom Diphenyl-thioacetamid ableiten, Bis-3,5-(Diphenylmethyl)-1,2,4-thiadiazol (34), eine Verbindung, die

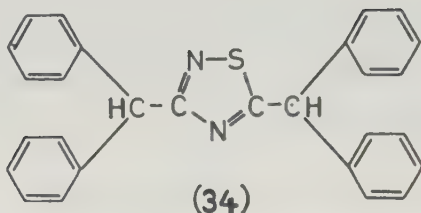
32) F. ARNDT, Ber.dtsch.chem.Ges. 54, 2237 (1924)

33) A. CLAUS, Liebigs Ann.Chem. 179, 146 (1878)

34) A. BERNTHSEN, H. KLINGER, Ber.dtsch.chem.Ges. 12, 575 (1879)

35) W. WALTER, Liebigs Ann.Chem. 633, 35, 49 (1960)

bisher noch nicht bekannt war.



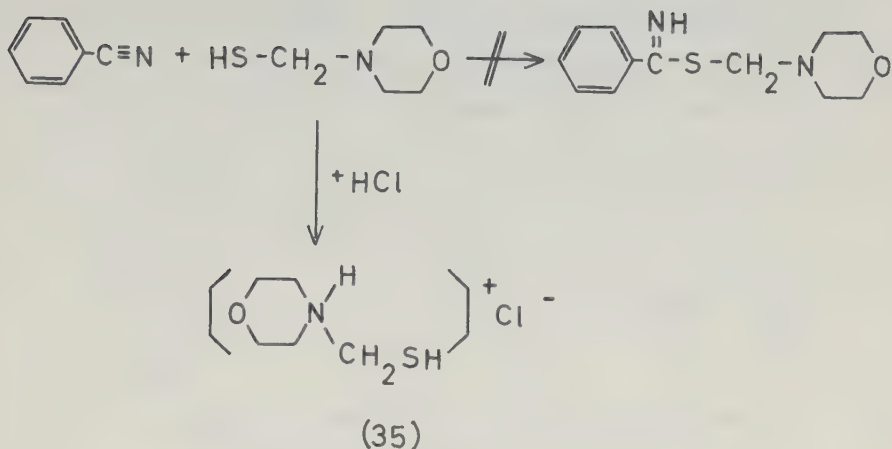
Bei den Mannichbasen, die sich vom Thioacetamid ableiten, trat ebenfalls Spaltung ein. Aus dem dabei entstehenden Thioacetamid entstand allerdings kein Thiodiazol, sondern der im Thioacetamid enthaltenen Schwefel wurde, wie von R. C. RAY und M. L. DAY³⁶⁾ beschrieben wurde, zu elementarem Schwefel oxydiert.

Versuche, die N-Mannichbasen in der Iminoform darzustellen

Versuche, die N-Mannichbasen in der isomeren Iminoform darzustellen, führten nicht zum Erfolg. Wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von W. AUTENRIETH und H. BRÜNING³⁷⁾ versucht, N-Morpholinomethyl-mercaptan mit Benzonitril im Bombenrohr umzusetzen, so fand im Neutralen keine Reaktion statt, im salzsauren Medium fiel hingegen das Hydrochlorid des Mercaptans aus (35).

36) R. C. RAY u. M. L. DAY, J.chem.Soc. (London),
109, 698 (1916)

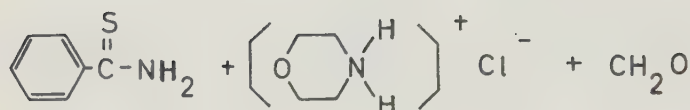
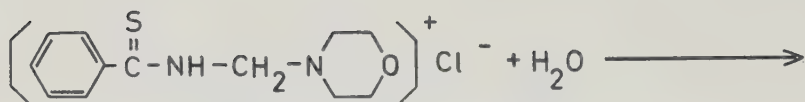
37) W. AUTENRIETH u. H. BRÜNING, Ber.dtsch.chem.Ges.
36, 3464 (1903)



Salze der N-Mannichbasen und ihre hydrolytische Spaltung

Wie bereits gesagt, entstehen beim Einleiten von Brom- bzw. Chlorwasserstoff in die ätherische Lösung der N-Mannichbasen deren Hydrochloride bzw. -bromide (36), die hydrolytisch in das entsprechende Thioamid, Formaldehyd und das Hydrochlorid desamins zerfallen. Diese Spaltung tritt auch bei längerem Stehenlassen einer wässrigen Lösung eines der Hydrochloride bei Raumtemperatur ein:

Um Hydrochloride zu erhalten, die in wässriger Lösung beständiger sind, wurden zunächst einige N-Mannichbasen dargestellt, bei denen N-Methylpiperazin als sekundäres Amin verwendet wurde.

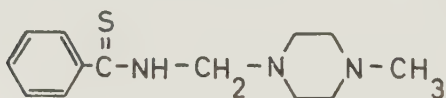


Folgende Verbindungen dieser Art wurden dargestellt:

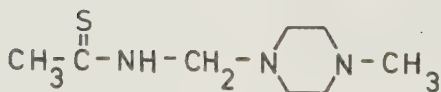
1-Methyl-4-thiobenzamidomethyl-piperazin (37),

1-Methyl-4-thioacetamidomethyl-piperazin (38) und

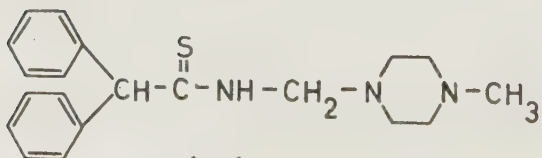
1-Methyl-4-diphenylthioacetamidomethyl-piperazin (39).



(37)

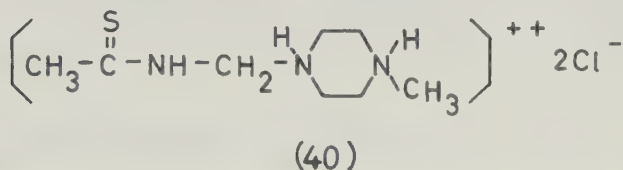


(38)

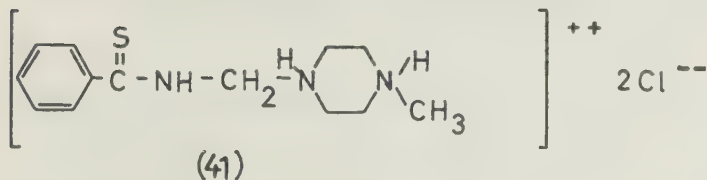
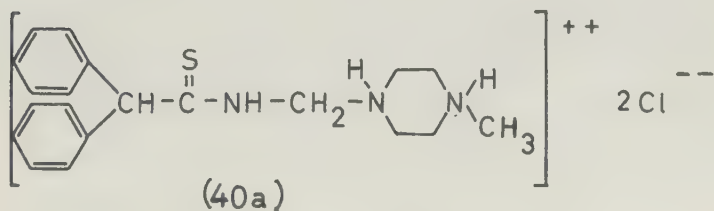


(39)

Ein Versuch, die Monohydrochloride dieser Verbindungen darzustellen, mißlang. Es entstanden immer sofort die Bis-hydrochloride. Während das Bis-hydrochlorid des 1-Methyl-4-thioacetamidomethyl-piperazins (40) und das des 1-Methyl-4-Diphenylthioacetamidomethyl-piperazins (40a) in wäßriger Lösung ebenfalls sehr leicht einer hydrolytischen Spaltung unterlag,



war das Bis-hydrochlorid des 1-Methyl-4-thiobenzamidomethyl-piperazins (41) in wäßriger Lösung relativ beständig.



Das gleiche gilt für die Salze folgender Verbindungen, die durch direkte Mannich-Kondensation dargestellt wurden: Bis-thiobenzamidomethyl-piperazin (42) und Bis-diphenylthioacetamidomethyl-piperazin (43).

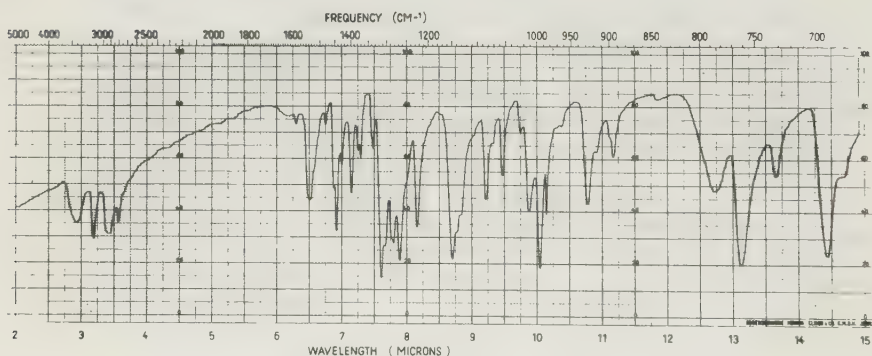
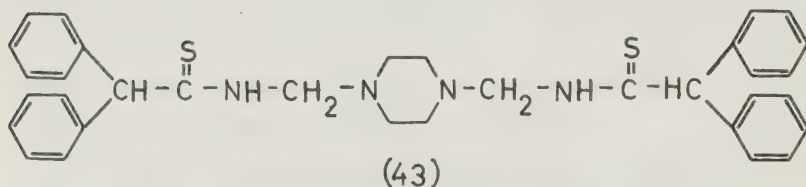
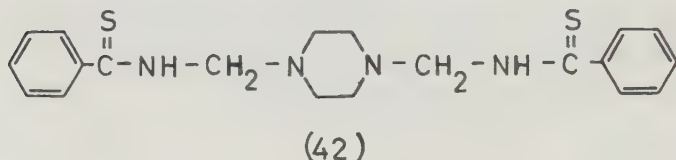


Abb. 7: IR-Spektrum von Bis-thiobenzamidomethyl-piperazin (42) (KBr-Preßling)

Das IR-Spektrum des Bis-thiobenzamidomethyl-piperazin (42) in Abb.7 ist praktisch identisch mit den IR-Spektren der übrigen von mir dargestellten N-Mannichbasen

in Abb. 1-6, so daß die gleiche Struktur angenommen werden kann.

H. BÖHME, A. DICK und G. DRIESEN³⁸⁾ konnten N-Methyl-acetamid und -benzamid mit Formaldehyd und Piperidin aminomethylieren. Versuche anderer Autoren waren fehlgeschlagen^{39) 40) 41)}. Mir gelang es nicht, N-Methyl-thiobenzamid auf die gleiche Weise umzusetzen; die Ausgangsprodukte wurden quantitativ zurück-erhalten.

N-Chlormethyl-thiocarbonsäureamide

Aus den N-Hydroxymethyl-thiocarbonsäureamiden ließen sich leicht N-Chlormethyl-thiocarbonsäureamide darstellen. Die Umsetzung wurde entweder in ätherischer Lösung mit Chlorwasserstoff in Anlehnung an eine Vorschrift von I. B. RUST und H. W. VAN DELDEN¹²⁾ durchgeführt oder nach einer Vorschrift von H. BÖHME und Mitarbeitern¹³⁾ mit Phosphortrichlorid. Auch durch Umsetzung der N-Hydroxymethyl-thiocarbonsäureamide mit Carbonsäurechloriden wie Acetylchlorid, Chlor-ameisensäureester oder Benzoylchlorid in Äther entstanden die N-Chlormethyl-thiocarbonsäureamide in guter Ausbeute. Der letzte Befund ist wahrscheinlich

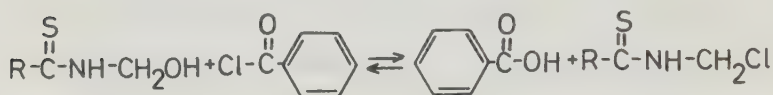
38) H. BÖHME, A. DICK u. G. DRIESEN, Chem.Ber. 94, 1879 (1961)

39) H. HELLMANN, G. OPITZ, -Aminoalkylierungsreaktionen 65

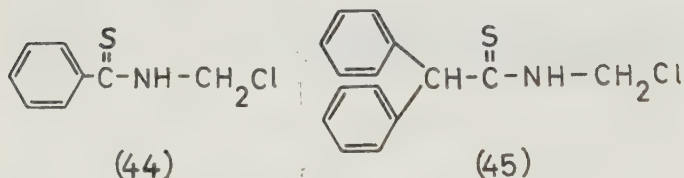
40) A. EINHORN, Liebigs Ann.Chem. 343, 207 (1905)

41) R. SCHRÖTER, Houben-W. -Müller, Meth.d.org.Chem. 4, 795 (1957)

so zu erklären, daß die N-Chlormethyl-thiocarbon-säureamide infolge sehr geringer Löslichkeit das Gleichgewicht der Reaktion verschieben.



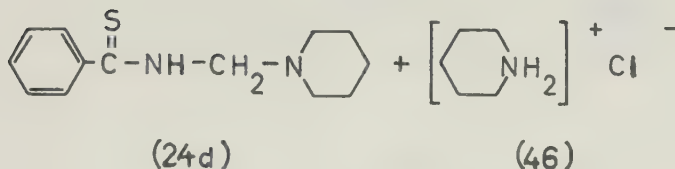
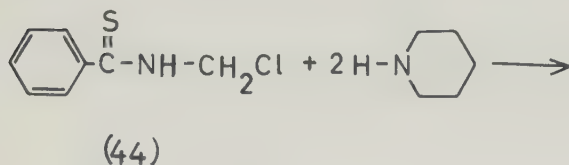
Außer N-Chlormethyl-thiobenzamid (44) wurde auch N-Chlormethyl-diphenyl-thioacetamid dargestellt (45).



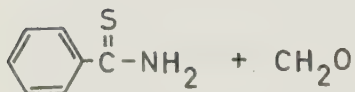
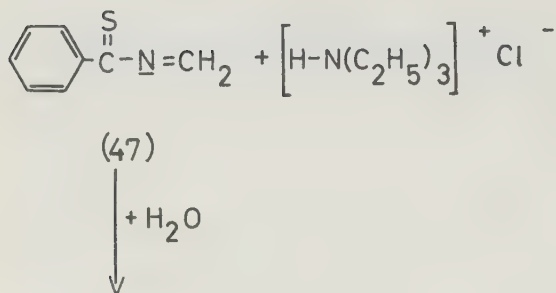
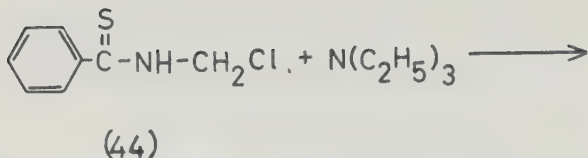
Die Schmelzpunkte der N-Chlormethyl-thiocarbon-säureamide waren unscharf; gegen Feuchtigkeit sind sie verhältnismäßig beständig; N-Chlormethyl-thio-benzamid (44) kann sogar, ohne sich merklich zu zer-setzen, mit Eiswasser aus dem Reaktionsgemisch aus-gefällt werden. Aus N-Hydroxymethyl-thioacetamid (21) und N-Hydroxymethyl-phenylthioacetamid (22) wurden keine N-Chlormethylverbindungen erhalten.

Nun erschien es von Interesse, die Reaktions-fähigkeit der N-Chlormethyl-thiocarbonsäureamide ge-genüber sekundären und tertiären Aminen zu untersu-chen. Ich setzte N-Chlormethyl-thiobenzamid (44) mit

Piperidin um und erhielt die von mir bereits auf anderem Wege dargestellte N-Mannichbase N-Piperidino-methyl-thiobenzamid (24d). Die Ausbeute lag mit 79% d. Th. unter der, die ich bei der Mannich-Kondensation erhalten hatte.

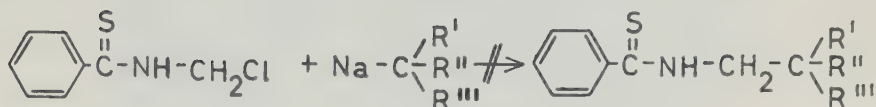
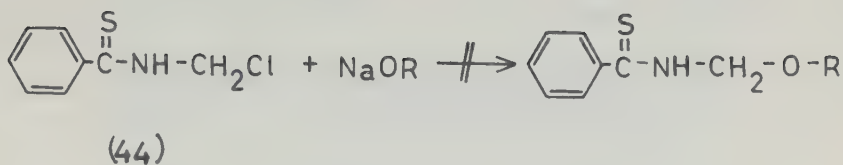


Bei der Einwirkung von Triäthylamin auf N-Chlormethylthiobenzamid (44) trat Zersetzung ein; neben Triäthylamin-hydrochlorid (46) ließ sich Thiobenzamid isolieren, das erst nach längerem Stehenlassen an der Luft auskristallisierte und wahrscheinlich durch Hydrolyse der Schiff'schen Base (47) entstanden war. Analog verlaufen Umsetzungen mit primären Aminen.

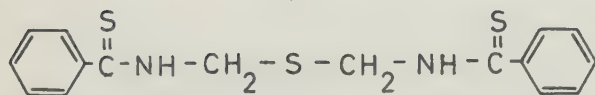


Die N-Chlormethylverbindungen schienen zu Umsetzungen mit CH- und OH-aciden Verbindungen geeignet.

Bei dem Versuch, Thiobenzamidochlormethan (44) mit Alkoholaten oder mit den Natriumsalzen von substituierten Malonsäureestern umzusetzen, entstanden nicht die erwarteten Verbindungen:



(44)

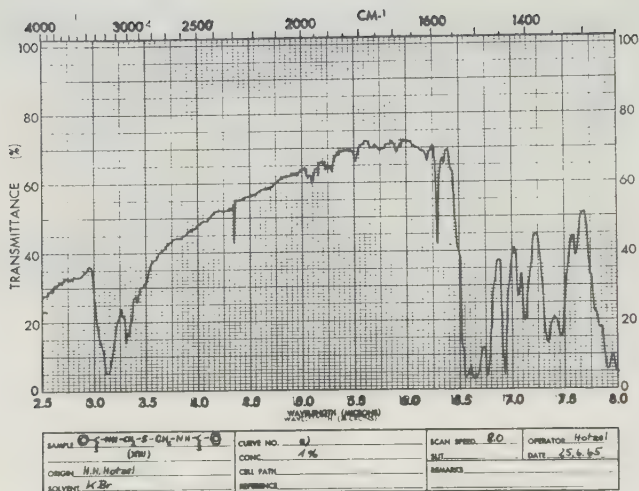


(48)

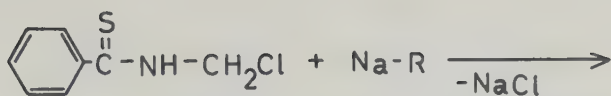
Isoliert wurde in jedem Falle Bis-thiobenzamido-methyl-thioäther (48).

Das IR-Spektrum dieses Thioäthers (48) zeigt eine deutliche Bande bei $3,12 \mu$ (3200 cm^{-1}), die der NH-Gruppe zuzuschreiben ist. Im übrigen deckt sich das Spektrum praktisch mit dem des später in Abb. 13 dargestellten Spektrum des Bis-thiobenzamidomethyl-äthers (58). Man könnte sich die Bildung dieses Thioäthers folgendermaßen vorstellen:

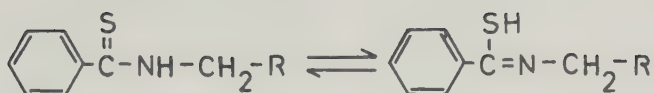
Abb. 8:



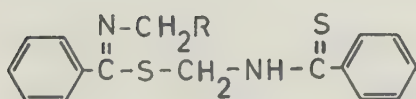
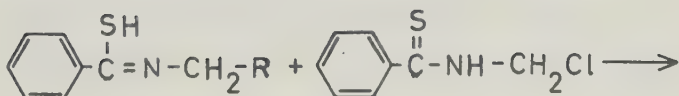
Zunächst setzt sich N-Chlormethyl-thiobenzamid (44) mit dem Natriumsalz der CH- oder OH-aciden Komponente zum Zwischenprodukt (49) der gewünschten Verbindung um. Sodann greift eine Molekel der N-Chlormethylverbindung an der SH-Gruppe der Thioenolform des Zwischenproduktes an. Dabei entstehendes (50) wird durch nucleophilen Angriff einer dritten Molekel N-Chlormethyl-thiobenzamid (44) am Schwefel gespalten, so daß der Bis-thiobenzamidomethylthioäther (48) entstehen kann:



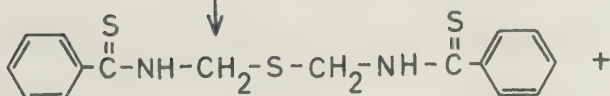
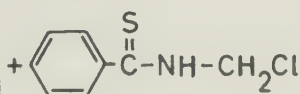
(44)



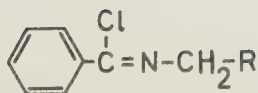
(49)



(50)



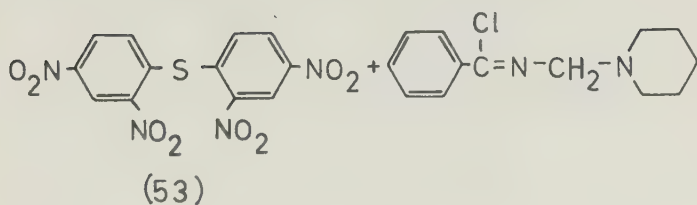
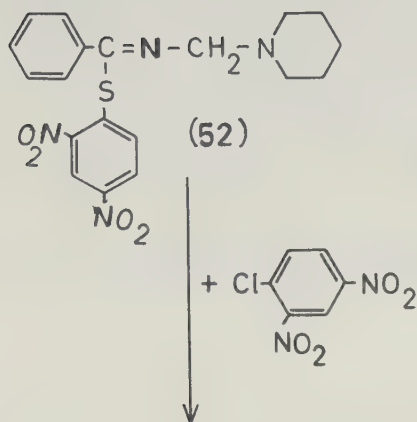
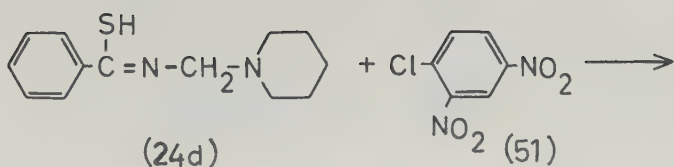
(48)



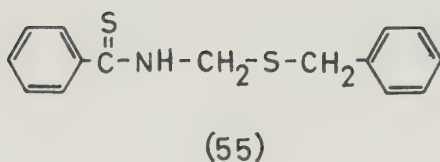
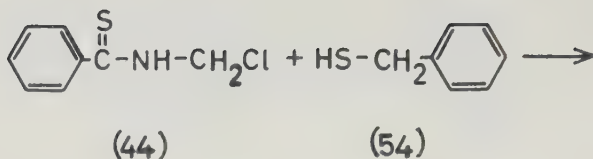
Das Imidchlorid, welches als Nebenprodukt entstehen müßte, konnte jedoch nicht isoliert werden.

Dem Verlauf dieser Reaktion entsprach auch der Versuch, N-Piperidinomethyl-thiobenzamid (24d) in der Enolform mit 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol (51) umzusetzen. Es entstand gleichfalls nicht der zu erwartende Dinitrophenyl-thioäther (52), sondern das bereits bekannte 2,4,2',4'-Tetranitro-diphenyl-sulfid (53). Zunächst dürfte sich also wieder das gewünschte Produkt gebildet haben, das dann sofort durch nucleophilen Angriff einer zweiten Molekel 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol (51) gespalten wird.

Die Umsetzung mit Natriumsalzen CH-acider Verbindungen oder Alkoholaten führte also nicht zum Erfolg. Es war auch nicht möglich, Alkohole oder CH-acide Verbindungen in Gegenwart einer äquimolaren Menge Triäthylamin mit N-Chlormethylverbindungen von Thiocarbonsäureamiden umzusetzen, da, wie bereits beschrieben, hierbei Zersetzung eintritt und durch Hydrolyse das entsprechende Thioamid entsteht. Es gelang hingegen, Benzylmercaptan (54) mit N-Chlormethyl-thiobenzamid (44) umzusetzen. Erhalten wurde in 24%iger Ausbeute Thiobenzamidomethyl-benzyl-sulfid (55).



Bei Verwendung von Thiophenol konnten analoge Thioäther jedoch nicht gewonnen werden. Es trat vielmehr Spaltung ein, und es schieden sich Thiobenzamidkristalle aus dem Reaktionsgemisch aus.



Kondensation der N-Hydroxymethyl-thiocarbonsäureamide

Thiobenzamidomethyl-benzyl-sulfid (55) war ferner zu gewinnen, wenn N-Hydroxymethyl-thiobenzamid (20) in mit Schwefelsäure angesäuerter methanolischer Lösung mit Benzylmercaptan (54) erwärmt wurde.

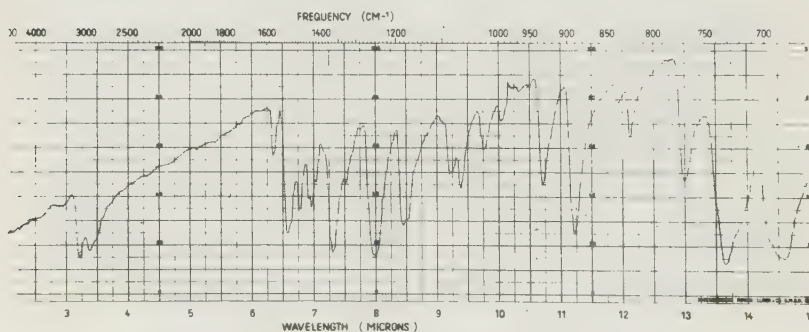
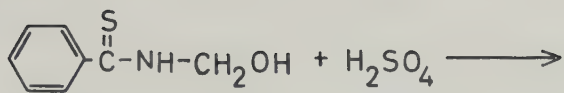
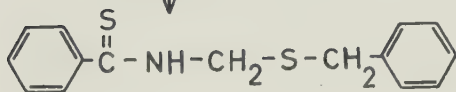
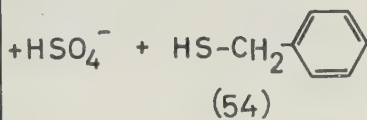
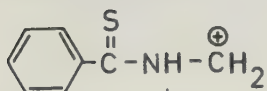
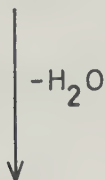
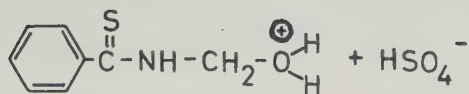


Abb. 9: IR-Spektrum von Thiobenzamidomethyl-benzylsulfid (55) (KBr-Preßling)



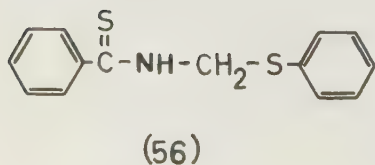
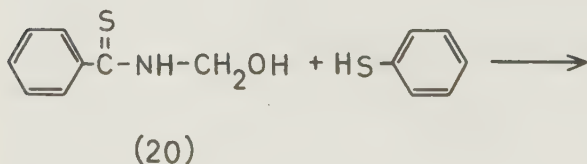
(20)



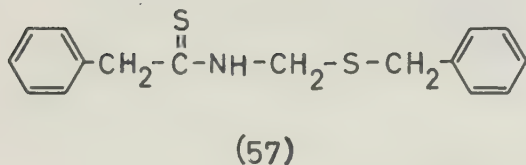
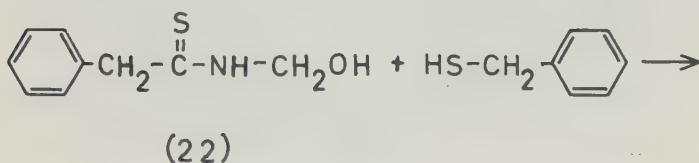
(55)

Das IR-Spektrum des Thiobenzamidomethyl-benzylsulfids (55) zeigt eine Bande der N-H-Gruppe bei 3,20 μ (3100 cm^{-1}) und die erste aromatische Ringbande bei 6,35 μ (1570 cm^{-1}); eine Bande der $\text{C}=\text{N}$ -Doppelbindung, die in Konjugation zum Benzolring steht, müßte bei 6,0 - 6,1 μ ($1665 - 1640\text{ cm}^{-1}$) liegen. Ihr Fehlen deutet auf die angenommene Struktur des Thiobenzamidomethyl-benzylsulfids (55) hin.

Da diese Methode zu wesentlich besseren Ausbeuten führte, wurde versucht, auch andere N-Hydroxymethyl-thiocarbonsäureamide und andere Mercaptane einzusetzen, beispielsweise N-Hydroxymethyl-thioacetamid (21), N-Hydroxymethyl-phenylthioacetamid (22) und N-Hydroxymethyl-diphenyl-thioacetamid (23). Das auf dem ersten Wege nicht zugängliche Thiobenzamidomethyl-phenylsulfid (56) wurde jetzt in 82%iger Ausbeute erhalten:



In den übrigen Fällen blieb mir jedoch der Erfolg versagt. Bei einem weiteren Versuch, wurde Phosphorpentoxyd als wasserentziehendes Mittel zugesetzt. Neben den schon dargestellten Thioäthern war so noch Phenyl-thioacetamidomethyl-benzylsulfid (57) zu gewinnen.



In den übrigen Fällen trat Zersetzung ein und es kristallisierte das entsprechende Thioamid aus dem Reaktionsgemisch aus. Das gleiche geschah, als ich an Stelle der Mercaptane Benzylalkohol einsetzte. Ebenso wurde erfolglos versucht, CH-acide Verbindungen mit den N-Hydroxymethylverbindungen von Thioamiden in dieser Weise umzusetzen.

Wurde N-Hydroxymethyl-thiobenzamid (20) in ätherischer Lösung unter Zugabe geringer Mengen p-Toluolsulfonsäure längere Zeit erhitzt, so gelang es schließlich, Bis-thiobenzamidomethyl-äther (58) zu isolieren; auf die Struktur des Sauerstoff-Analogons ist bereits eingegangen worden. Die IR-Spektren bewiesen, daß hier entsprechende Verhältnisse vorliegen.

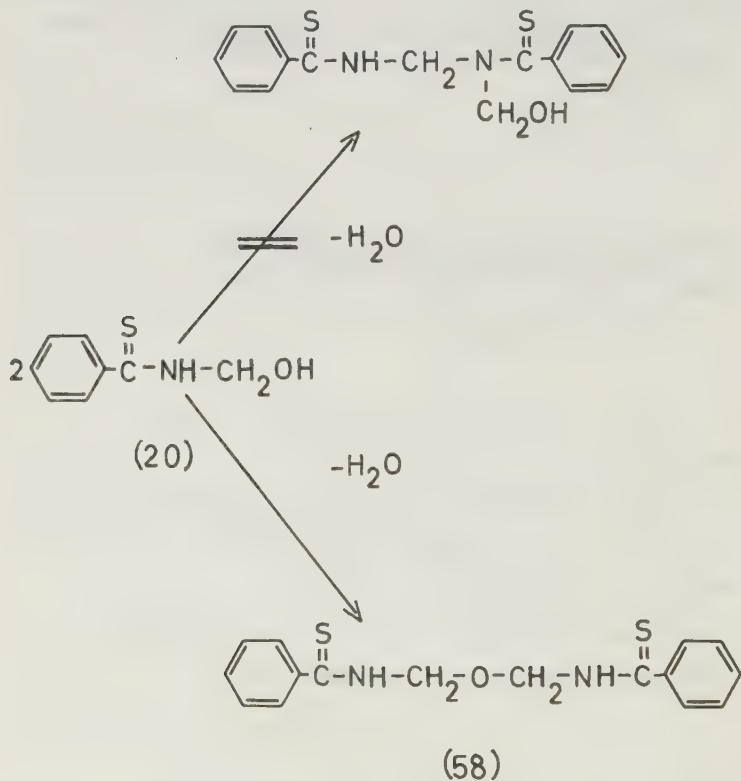


Abb. 10:

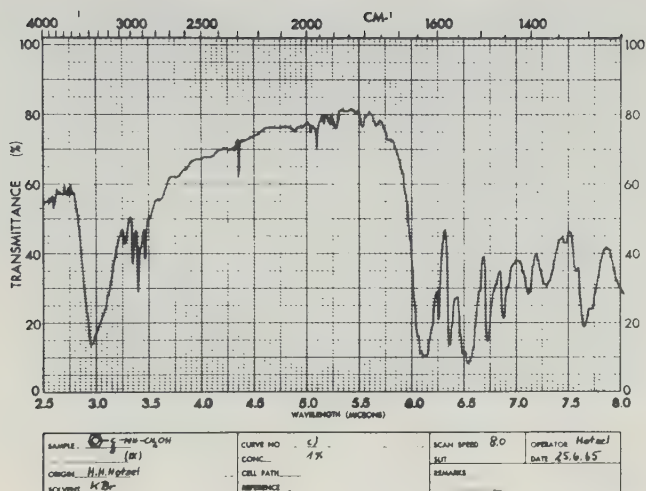


Abb. 11:

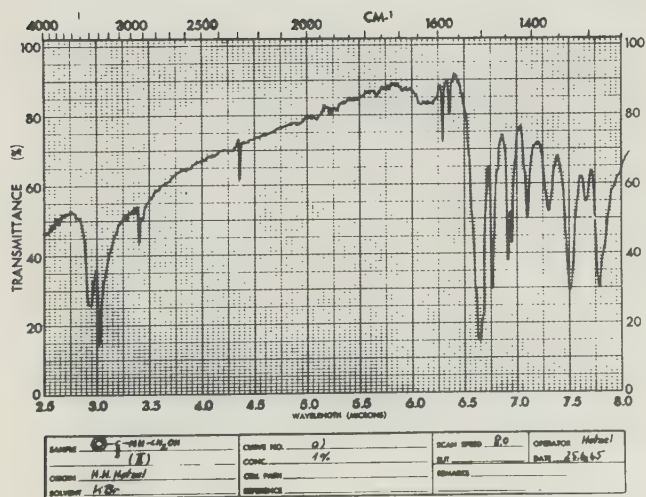
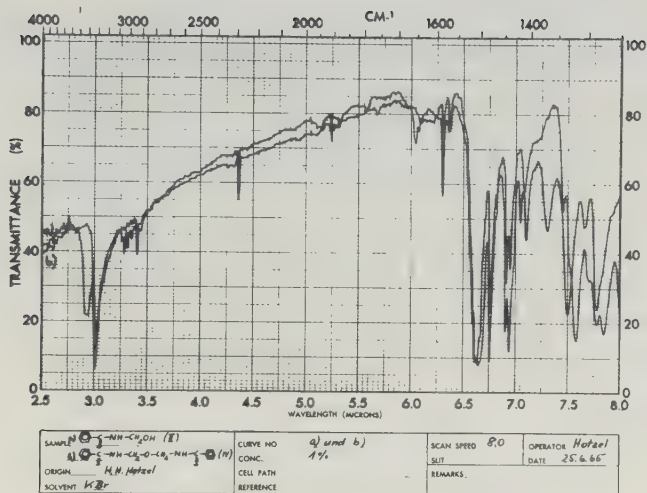


Abb. 14:



Die OH-Gruppe ist durch eine Bande bei 2,94 (3400 cm^{-1}) und die NH-Gruppe durch eine Bande bei 3,03 (3300 cm^{-1}) charakterisiert. Im Spektrum des N-Hydroxymethyl-thio-benzamids (20) in Abb. 11 sind beide Banden deutlich zu erkennen, während eine Bande der OH-Gruppe im Spektrum des symm. Äthers (58) in Abb. 12 fehlt. In Abb. 14 wurden die beiden Spektren der Abb. 11 und 13 übereinandergeschrieben. Das Spektrum des N-Hydroxymethyl-benzamids (20) in Abb. 10 zeigt nicht wie die entsprechenden S-Verbindungen die beiden deutlich getrennten Banden der NH- und OH-Gruppe, sondern nur eine breite Bande im Bereich von 3,03 - 2,94 ($3300 - 3400\text{ cm}^{-1}$). Diese Tatsache hat wahrscheinlich R. C. PETERSON und

H. R. BROWNELL⁵⁾ zur irrtümlichen Auslegung der von ihnen angefertigten IR-Spektren veranlaßt. Das Auftreten dieser einen breiten Bande an Stelle der zwei zu erwartenden schmalen Banden läßt sich durch die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zwischen dem O-Atom der Säureamidgruppe und der OH-Gruppe erklären. Daß dies bei den entsprechenden S-Verbindungen nicht geschieht, liegt an der geringen Neigung des Schwefels zur H-Brückenbildung.

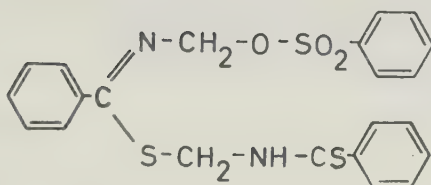
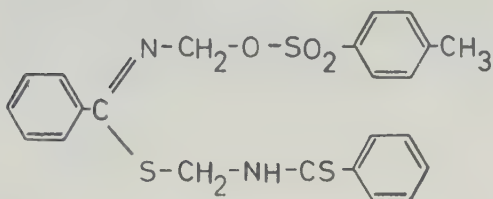
Bei der Veresterung des N-Hydroxymethyl-thio-benzamids (20) mit Benzolsulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure entstehen kristalline Verbindungen. Wegen ihrer geringen Löslichkeit und ihrer leichten Zersetzlichkeit läßt sich keine genaue Molekulargewichtsbestimmung durchführen. Bei der Verbrennung der Substanzen hinterbleibt ein Rückstand von ca. einem Prozent.

Im IR-Spektrum des Umsetzungsproduktes mit Benzolsulfonsäure in Abb. 14 ist deutlich eine Bande der C=N-Doppelbindung bei $6,1 \mu$ (1640 cm^{-1}) zu erkennen. Daneben sind die beiden Banden der Sulfonsäuregruppe bei $7,05 \mu$ und bei $8,55 \mu$ (1420 cm^{-1} und 1170 cm^{-1}) zu sehen.

Das IR-Spektrum des Umsetzungsproduktes mit p-Toluolsulfonsäure ist mit dem in Abb. 14 gezeigten

praktisch identisch.

Die IR-Spektren und die Elementaranalysen deuten auf Substanzen folgender Struktur:



Da die Kohlenstoffwerte der Elementaranalysen jedoch nicht unerheblich von den errechneten Werten abweichen, soll die Struktur nur mit Vorbehalt angegeben werden. Sie soll Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

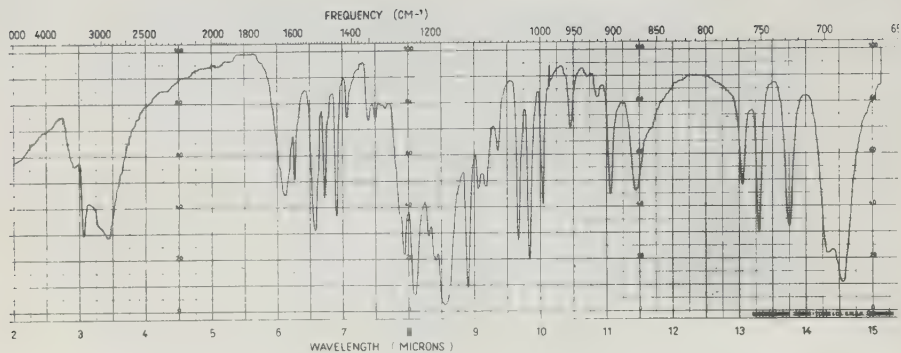


Abb. 14: IR-Spektrum von N-Benzolsulfonyl-
S-thiobenzamidomethyl-benzimino-
thioäther (60)

Zusammenfassung

Durch Umsetzung Thiocarbonsäureaniden mit Formaldehyd entstehen N-Hydroxymethyl-thiocarbonsäureamide.

Mit sekundären Aminen kondensieren sie zu N-Mannichbasen, die jedoch leichter durch direkte Mannich-Kondensation erhalten werden können..

Durch eine Strukturaufklärung bewies ich, daß die Aminomethylierung der thiocarbonsäureamide am Stickstoff stattfindet und nicht, wie bei analogen umsetzungen des Thioharnstoffs beschrieben, an der SH-Gruppe der Enolform des Thioamids.

Versuche, die N-Mannichbasen zu oxydieren, führten nicht zu den gewünschten Oxydationsprodukten, sondern es trat Spaltung ein, und es entstanden Oxydationspaprodukte der Thiocarbonsäureamide.

Der Hydrochloride der N-Mannichbasen werden in wäßriger Lösung sehr leicht hydrolytisch gespalten. Durch Verwendung anderer sekundärer Amine, beispielsweise N-Methyl-piperazin, wurden N-Mannichbasen erhalten, deren Hydrochloride in wäßriger Lösung beständig sind.

Aus den N-Hydroxymethyl-thiocarbonsäureamiden lassen sich die N-Chlormethyl-thiocarbonsäureamide darstellen.

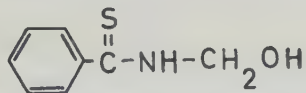
Sie setzten sich ebenfalls mit sekundären Aminen zu N-Mannichbasen um; außerdem liefern sie mit Mercaptanen Thioäther. Ihre Anwendungsmöglichkeiten sind allerdings sehr begrenzt. Die N-Hydroxymethyl-thiocarbonsäureamide setzen sich ebenfalls mit Mercaptanen in wesentlich besseren Ausbeuten zu Thioäthern um, aber auch diese Methode ist nur sehr begrenzt anwendbar, da die N-Hydroxymethyl-thiocarbonsäureamide zu Selbstverätherung neigen.

Daher gelang es auch nicht, CH-acide Verbindungen und Alkohole mit N-Hydroxymethyl-thiocarbonsäureamiden zu kondensieren.

Durch Veresterung von N-Hydroxymethyl-thio-benzamid (20) mit Sulfonsäuren entstanden nicht die erwarteten Ester sondern Iminothioäther.

Praktischer Teil

N-Hydroxymethyl-thiobenzamid (20)



- 1.) In einem 500 ml Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler werden zu einer Lösung von 2,7 g Thiobenzamid (0,02 Mol) in 200 ml heißem Wasser 20 ml einer 40%igen Formaldehydlösung langsam hinzugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch noch eine Viertelstunde auf dem Wasserbad mäßig erwärmt. Die entstandene klare gelbe Lösung wird nach Abkühlen auf Raumtemperatur ausgeäthert und die ätherische Phase mit frisch geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wird unter vermindertem Druck eingedampft. Das dabei entstehende gelbe Öl kann als Rohprodukt direkt zu Umsetzungen verwendet werden. Bei zweitägigem Stehenlassen an der Luft erstarrt es zu einer festen Masse, die aus Methylenchlorid/Petroläther umkristallisiert wird.

Gelbe Kristalle, Schmp.: 65°

Ausbeute: 3,34 g (prakt. 100% d. Th.)

4,738 mg Subst.: 9,975 mg CO₂; 2,300 mg H₂O

3,894 mg Subst.: 2,95 ml N₂; (729,5 Torr, 29,20°)

152,5 mg Subst.: 212,0 mg BaSO₄

C₈H₉NOS (167,23)

Ber.: C 57,46 H 5,42 N 8,38 S 19,17

Gef.: C 57,45 H 5,43 N 8,21 S 19,10

- 2.) 2,7 g Thiobenzamid (0,02 Mol) werden mit 1,2 g Paraformaldehyd (0,04 Mol) auf dem Wasserbad zusammen geschmolzen.

Das Reaktionsprodukt wird mit Äther extrahiert und von überschüssigem Paraformaldehyd abfiltriert.

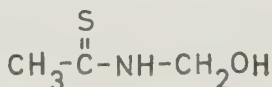
Nach Abdampfen des Lösungsmittels hinterbleibt ein gelbes Öl, welches bei Stehenlassen an der Luft nach einiger Zeit erstarrt.

Gelbe Kristalle, Schmp.: 65°

Mischschmp. mit authent. Substanz: 65°

Ausbeute: 3,3 g (100% d. Th.)

N-Hydroxymethyl-thioacetamid (21)

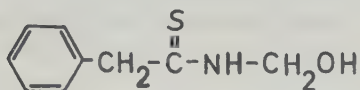


7,5 g Thioacetamid (0,1 Mol) werden mit 3,5 g Paraformaldehyd (0,12 Mol) eine Viertelstunde lang auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird in Methanol gelöst und von überschüssigem Paraformaldehyd abfiltriert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels hinterbleibt ein gelbliches Öl, das beim Versuch einer Destillation unter Abgabe von Formaldehyd zerfällt.

Ausbeute: 10,2 g (prakt. 100% d. Th.)

$\text{C}_3\text{H}_7\text{NOS}$ (105,16)

N-Hydroxymethyl-phenylthioacetamid (22)

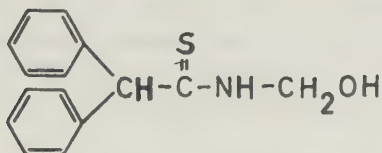


15,1 g Phenyl-thioacetamid (0,1 Mol) werden mit 3,5 g Paraformaldehyd (0,12 Mol) eine Viertelstunde lang auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird in Methanol gelöst, von überschüssigem Paraformaldehyd abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgedampft. Dabei hinterbleibt ein farbloses Öl, das beim Versuch einer Destillation unter Abgabe von Formaldehyd zerfällt.

Ausbeute: 17,7 g (prakt. 100% d. Th.)

$C_9H_{11}NOS$ (181,26)

N-Hydroxymethyl-diphenylthioacetamid (23)



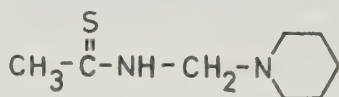
2,3 g Diphenyl-thioacetamid (0,01 Mol) werden mit 0,4 g Paraformaldehyd (0,012 Mol) eine Viertelstunde lang auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird in Methanol gelöst, von überschüssigem Paraformaldehyd abfiltriert und das

Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgedampft.
Dabei hinterbleibt ein farbloses Öl, das beim Versuch einer Destillation unter Abgabe von Formaldehyd zerfällt.

Ausbeute: 2,5 g (prakt. 100% d. Th.)

$C_{15}H_{15}NOS$ (257,36)

Piperidinomethyl-thioacetamid (24a)



- 1.) 3,8 g Thioacetamid (0,05 Mol) und 1,5 g Paraformaldehyd (0,05 Mol) werden in einem Dreihalskolben mit aufgesetztem Rückflußkühler und Tropftrichter in 150 ml Methanol suspendiert und auf dem Wasserbad 15 Minuten lang gelinde erwärmt, während eine Lösung von 4,4 g Piperidin (0,05 Mol) in 10 ml Methanol langsam hinzugetropft wird. Dabei entsteht eine klare Lösung, aus der sich beim Einengen unter vermindertem Druck Kristalle abscheiden, die mit Petroläther gewaschen und aus Essigester umkristallisiert werden.

Farblose Kristalle, Schmp.: 70°

Ausbeute: 7 g (82% d. Th.)

3,577 mg Subst.: 7,255 mg CO_2 ; 2,992 mg H_2O

6,226 mg Subst.: 924 ml N_2 (737 Torr, 29,6°)

112,8 mg Subst.: 153,4 mg $BaSO_4$

Ber.: C 55,77 % H 9,36 % N 16,26 % S 18,61 %

Gef.: C 55,35 % H 9,36 % N 16,23 % S 18,69 %

$C_8H_{16}N_2S$ (172,30)

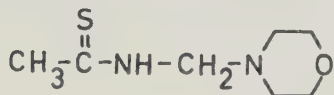
- 2.) 2,1 g N-Hydroxymethyl-thioacetamid (0,02 Mol) (21) werden in 100 ml Methanol gelöst und 1,7 g Piperidin (0,02 Mol) hinzugetropft. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 10 Minuten lang auf dem Wasserbad mäßig erwärmt. Beim Einengen unter vermindertem Druck scheiden sich farblose Kristalle aus dem Reaktionsgemisch aus. Sie werden aus Methanol umkristallisiert.

Farblose Kristalle, Schmp.: 70°

Ausbeute: 2,6 g (75% d. Th.)

Mischschmp. mit authent. Substanz: 70°

Morpholinomethyl-thioacetamid (24b)



75,0 g Thioacetamid (1 Mol) und 30 g Paraformaldehyd (1 Mol) werden in 500 ml Methanol suspendiert und in einem Dreihalskolben mit aufgesetztem Rückflußkühler und Tropftrichter auf dem Wasserbad 15 Minuten gelinde erwärmt, während eine Lösung von 87,0 g Morpholin (1 Mol) in 100 ml Methanol langsam zuge tropft wird. Dabei entsteht eine klare Lösung, aus der sich beim Einengen unter vermindertem Druck Kristalle abscheiden, die aus Essigester umkristallisiert werden.

Farblose Kristalle, Schmp.: 101°

Ausbeute: 81 g (47% d. Th.)

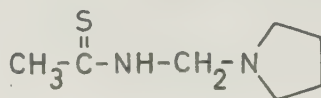
4,819 mg Subst.: 8,522 mg CO₂; 3,524 mg H₂O
 4,510 mg Subst.: 664 ml N₂; (737 Torr, 29,8°)
 137,9 mg Subst.: 185,9 mg BaSO₄

C₇H₁₄N₂OS (174,27)

Ber.: C 48,24 % H 8,10 % N 16,08 % S 18,40 %

Gef.: C 48,26 % H 8,18 % N 16,09 % S 18,52 %

Pyrrolidinomethyl-thioacetamid (24c)



3,8 g Thioacetamid (0,05 Mol) werden in einem Dreihalskolben mit aufgesetztem Rückflußkühler und Tropftrichter in 100 ml Methanol gelöst und 1,5 g Paraformaldehyd (0,05 Mol) in dieser Lösung suspendiert. Während man eine Viertelstunde lang mäßig auf dem Wasserbad erwärmt, wird ein Gemisch von 3,6 g Pyrrolidin und 10 ml Methanol langsam hinzugegotropft. Dabei entsteht eine klare Lösung, aus der sich beim Einengen unter vermindertem Druck Kristalle ausscheiden, die aus Petroläther umkristallisiert werden.

Farblose Kristalle, Schmp.: 62°

Ausbeute: 6,3 g (80% d. Th.)

2,945 mg Subst.: 5,783 mg CO₂; 2,246 mg H₂O

2,732 mg Subst.: 0,417 ml N₂ (738 Torr, 27,7°)

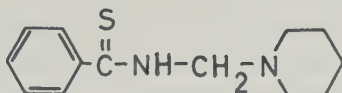
131,8 mg Subst.: 194,9 mg BaSO₄

C₇H₁₄N₂S (158,27)

Ber.: C 53,12 % H 8,92 % N 17,70 % S 20,26 %

Gef.: C 53,60 % H 9,08 % N 16,88 % S 20,32 %

Piperidinomethyl-thiobenzamid (24d)



- 1.) 6,9 g Thiobenzamid (0,05 Mol) werden in einem Dreihalskolben mit aufgesetztem Rückflußkühler und Tropftrichter in 100 ml Methanol gelöst und 1,5 g Paraformaldehyd in dieser Lösung suspendiert. Während man eine Viertelstunde lang mäßig auf dem Wasserbad erwärmt, wird ein Gemisch von 4,4 g Piperidin (0,05 Mol) und 10 ml Methanol langsam hinzugetropft. Es entsteht dabei eine klare Lösung, aus der sich beim Einengen unter vermindertem Druck Kristalle ausscheiden, die aus Methanol umkristallisiert werden.

Gelbe Kristalle, Schmp.: 122°

Ausbeute: 35,5 g (86% d. Th.)

4,084 mg Subst.: 9,967 mg CO₂; 2,858 mg H₂O

4,752 mg Subst.: 520 ml N₂ (725 Torr, 28,8°)

169,6 mg Subst.: 172,1 mg BaSO₄

Ber.: C 66,62 % H 7,74 % N 11,95 % S 13,68 %

Gef.: C 66,60 % H 7,83 % N 11,81 % S 13,94 %

C₁₃H₁₈N₂S (234,37)

- 2.) 8,4 g N-Hydroxymethyl-thiobenzamid (0,05 Mol) (20) werden in 200 ml Methanol gelöst und 4,3 g Piperidin (0,05 Mol) hinzugetropft. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 10 Minuten lang auf dem Wasserbad mäßig erwärmt. Beim Einengen unter vermindertem Druck scheiden sich gelbe Kristalle aus

dem Reaktionsgemisch aus. Sie werden aus Methanol umkristallisiert.

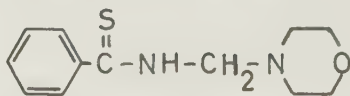
Gelbe Kristalle, Schmp.: 122°

Ausbeute: 7,5 g (64% d. Th.)

Mischschmp. mit authent. Substanz: 122°

- 3.) 1,9 g N-Chlormethyl-thiobenzamid (0,01 Mol) (44) werden in einem Dreihalskolben mit aufgesetztem Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter in 50 ml abs. Äther suspendiert. Anschließend wird eine Mischung von 0,9 g Piperidin (0,01 Mol) in 10 ml abs. Äther langsam hinzugetropft und bis zur vollständigen Lösung auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Einengen unter vermindertem Druck scheiden sich Kristalle ab, die aus Methanol umkristallisiert werden.
- Gelbe Kristalle, Schmp.: 122°
- Ausbeute: 1,4 g (61% d. Th.)
- Mischschmp. mit authent. Substanz: 122°

Morpholinomethyl-thiobenzamid (24e)



16,7 g N-Hydroxymethyl-thiobenzamid (0,1 Mol) (20) werden in einem Dreihalskolben mit aufgesetztem Kühler und Tropftrichter in 200 ml Methanol gelöst. Eine Mischung von 8,7 g Morpholin (0,1 Mol) in 30 ml Methanol wird langsam zugetropft. Anschließend wird 15 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Beim Einengen der klaren Lösung unter vermindertem Druck scheiden sich Kristalle ab, die aus Methanol umkristallisiert werden.

Gelbe Kristalle, Schmp.: 104°

Ausbeute: 19,8 g (84% d. Th.)

2,318 mg Subst.: 5,182 mg CO_2 ; 1,406 mg H_2O

5,569 mg Subst.: 601 ml N_2 (738 Torr, $29,4^{\circ}$)

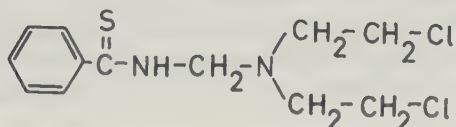
134,6 mg Subst.: 131,4 mg BaSO_4

Ber.: C 60,98 % H 6,82 % N 11,85 % S 13,57 %

Gef.: C 61,04 % H 6,79 % N 11,83 % S 13,41 %

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$ (236,34)

B,B'-Dichlor-diäthylaminomethyl-thiobenzamid (24f)



1,3 g B,B'-Dichlor-diäthylamin-hydrochlorid (0,01 Mol) werden mit einer kalten Lösung von 0,3 g Natriumhydroxyd in 3 ml Wasser versetzt, ausgeäthert, mit Eiswasser gewaschen und mit frisch geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wird bei 0° im Vakuum eingedampft. Es hinterbleibt ein öliger Rückstand. 1,6 g Thiobenzamid (0,01 Mol) werden zu einer kalten Lösung (0°) des öligen Rückstandes in 8 ml eines Gemisches von Aethanol-Formalin (3:1) gegeben. Es tritt sehr bald Lösung ein. Nach zwei-stündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wird unter vermindertem Druck eingeeengt und es scheiden sich Kristalle aus dem Reaktionsgemisch aus. Sie werden aus Aethanol umkristallisiert.

Gelbe Kristalle, Schmp.: 59°

Ausbeute: 0,1 g (66% d. Th.)

4,828 mg Subst.: 8,596 mg CO₂; 2,350 mg H₂O

4,864 mg Subst.: 412 ml N₂ (735 Torr, 28,5°)

147,9 mg Subst.: 114,5 mg BaSO₄

263,8 mg Subst.: 257,3 mg AgCl

C₁₂H₁₆N₂SOCl₂ (291,25)

Ber.: C 49,49 %; H 5,53 %; N 9,62 %; S 11,01 %; Cl 24,35 %

Gef.: C 48,59 %; H 5,45 %; N 9,27 %; S 10,64 %; Cl 24,13 %

Nach 1 - 2-tägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur tritt Zersetzung ein. Es entsteht ein Gemisch von ölig und kristalliner Substanz.

Die abgetrennten Kristalle werden aus Acetonitril umkristallisiert. Die Elementaranalyse und die Molekulargewichtsbestimmung deuten auf die Bruttoformel: C₂₄H₂₄N₄S₃

Die Konstitution dieser Verbindung konnte aber nicht geklärt werden.

Gelbe Kristalle, Schmp.: 164°

5,010 mg Subst.: 11,370 mg CO₂; 2,290 mg H₂O

3,458 mg Subst.: 0,393 ml N₂ (720 Torr, 26°)

10,642 mg Subst.: 15,840 mg BaSO₄

C₂₄H₂₄N₄S₃ (464,676)

Ber.: C 62,17 % H 5,18 % N 12,05 % S 20,65 %

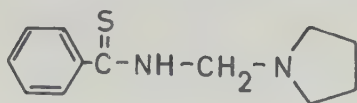
Gef.: C 61,94 % H 5,12 % N 12,29 % S 19,15 %

Molekulargewichtsbestimmung (gasosmometrisch):

Ber.: M.G. 464,676

Gef.: M.G. 467

Pyrrolidinomethyl-thiobenzamid (24g)



13,7 g Thiobenzamid (0,1 Mol) werden in einem Dreihalskolben mit aufgesetztem Rückflußkühler und Tropftrichter in 200 ml Methanol gelöst und 3,0 g Paraformaldehyd (0,1 Mol) in dieser Lösung suspendiert. Während eine Viertelstunde mäßig auf dem Wasserbad erwärmt wird, läßt man ein Gemisch von 7,1 g Pyrrolidin (0,1 Mol) und 20 ml Methanol langsam hinzutropfen. Es entsteht dabei eine klare Lösung, aus der sich beim Einengen unter vermindertem Druck Kristalle ausscheiden, die aus Methanol umkristallisiert werden.

Gelbe Kristalle, Schmp.: 97°

Ausbeute: 17,6 g (80% d. Th.)

4,195 mg Subst.: 10,056 mg CO₂; 2,632 mg H₂O

4,156 mg Subst.: 492 ml N₂ (738 Torr, 29,5°)

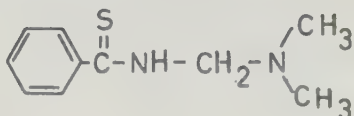
113,7 mg Subst.: 119,2 mg BaSO₄

C₁₂H₁₆N₂S (220,34)

Ber.: C 65,40 % H 7,29 % N 12,52 % S 14,40 %

Gef.: C 65,42 % H 7,02 % N 12,97 % S 14,41 %

Dimethylaminomethyl-thiobenzamid (24h)



- 1.) 13,7 g Thiobenzamid (0,1 Mol) werden in einem Dreihalskolben mit aufgesetztem Rückflußkühler und Tropftrichter in 200 ml Methanol gelöst und 3 g Paraformaldehyd (0,1 Mol) in dieser Lösung suspendiert. Während man eine Viertelstunde lang mäßig auf dem Wasserbad erwärmt, wird ein Gemisch von 4,5 g Dimethylamin (0,1 Mol) und 10 ml Methanol langsam hinzugetropft. Es entsteht dabei eine klare Lösung, aus der sich beim Einengen am Rotationsverdampfer Kristalle ausscheiden, die aus Methanol umkristallisiert werden.

Gelbe Kristalle, Schmp.: **119°**

Ausbeute: 16,4 g (85% d. Th.)

a.) 4,943 mg Subst.: 11,106 mg CO₂; 2,917 mg H₂O

b.) 4,314 mg Subst.: 9,694 mg CO₂; 2,548 mg H₂O

mg Subst.: ml N₂ (Torr,

176,1 mg Subst.: 209,0 mg BaSO₄

Ber.: C 61,81 % H 7,26 % N 14,42 % S 16,50 %

Gef.: a.) C 61,32 % H 6,60 % N 14,72 % S 16,31 %

b.) C 61,32 % H 6,61 %

C₁₀H₁₄N₂S (194,30)

- 2.) 1,7 g N-Hydroxymethyl-thiobenzamid (20) (0,01 Mol) werden in 50 ml Methanol gelöst und ein Gemisch von 0,45 g Dimethylamin (0,01 Mol) und etwas Methanol hinzugetropft. Das Reaktionsgemisch wird anschließend

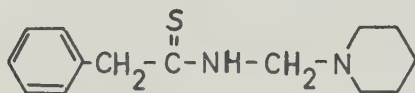
10 Minuten auf dem Wasserbad mäßig erwärmt. Beim Einengen unter vermindertem Druck scheiden sich gelbe Kristalle aus dem Reaktionsgemisch aus. Sie werden aus Methanol umkristallisiert.

Gelbe Kristalle, Schmp.: 59°

Ausbeute: 1,2 g (61,9% d. Th.)

Mischschmp. mit authent. Subst.: 59°

Piperidinomethyl-phenylthioacetamid (24i)



- 1.) 3,0 g Phenylthioacetamid (0,02 Mol) werden in einem Dreihalskolben mit aufgesetztem Kühler und Tropftrichter in 50 ml Methanol gelöst und 0,6 g Paraformaldehyd in dieser Lösung suspendiert. Während eine Viertelstunde lang mäßig auf dem Wasserbad erwärmt wird, läßt man ein Gemisch von 1,7 g Piperidin (0,02 Mol) in 10 ml Methanol langsam hinzutropfen. Es entsteht dabei eine klare Lösung, aus der sich beim Einengen unter vermindertem Druck Kristalle ausscheiden, die aus Essigester umkristallisiert werden. Farblose Kristalle, Schmp.: 48°

Ausbeute: 1,1 g (22% d. Th.)

4,912 mg Subst.: 12,163 mg CO₂; 3,562 mg H₂O

3,349 mg Subst.: 3,4 ml N₂ (729,5 Torr, 29,2°)

137,9 mg Subst.: 128,6 mg BaSO₄

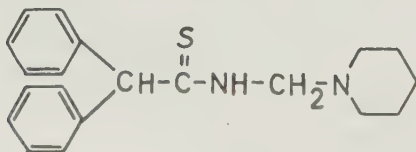
C₁₄H₂₀N₂S (248,39)

Ber.: C 67,69 % H 8,12 % N 11,28 % S 12,91 %

Gef.: C 67,57 % H 8,09 % N 11,01 % S 12,81 %

- 2.) 1,8 g N-Hydroxymethyl-phenylthioacetamid (0,01 Mol) (22) werden in 50 ml Methanol gelöst und 0,9 g Piperidin (0,01 Mol) hinzugetropft. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 10 Minuten lang auf dem Wasserbad mäßig erwärmt. Beim Einengen unter vermindertem Druck scheiden sich farblose Kristalle aus dem Reaktionsgemisch aus. Sie werden aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp.: 48°
Ausbeute: 0,4 g (15% d. Th.)
Mischschmp. mit authent. Subst.: 48°

Piperidinomethyl-diphenyl-thioacetamid (24k)



- 1.) 45,0 g Diphenylthioacetamid (0,2 Mol) werden in einem Dreihalskolben mit aufgesetzten Rückflußkühler und Tropftrichter in 400 ml Methanol gelöst und 6 g Paraformaldehyd (0,2 Mol) in dieser Lösung suspendiert. Während eine Viertelstunde lang mäßig auf dem Wasserbad erwärmt wird, läßt man ein Gemisch von 17,0 g Piperidin (0,2 Mol) und 50 ml Methanol langsam hinzutropfen. Es entsteht dabei eine klare Lösung, aus der sich beim Einengen unter vermindertem Druck Kristalle ausscheiden, die aus Acetonitril umkristallisiert werden.

Farblose Kristalle, Schmp.: 120°

Ausbeute: 60,0 g (92,4% d. Th.)

a) 3,388 mg Subst.: 9,076 mg CO₂; 2,279 mg H₂O

b) 3,095 mg Subst.: 8,549 mg CO₂; 2,017 mg H₂O

3,565 mg Subst.: 269 ml N₂ (744,5 Torr, 28,6°)

14,26 mg Subst.: 4,40 ml 0,02 n-Ba(ClO₄)₂

C₂₀H₂₄N₂S (324,49)

Ber.: C 74,03 % H 7,46 % N 8,63 % S 9,88 %

Gef.: a) C 73,10 % H 7,53 % N 8,37 % S 9,89 %

b) C 75,38 % H 7,49 %

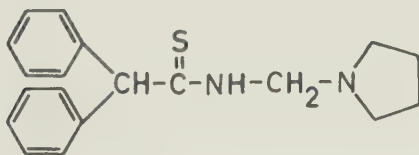
- 2.) 4,5 g N-Hydroxymethyl-diphenylthioacetamid (0,02 Mol) (23) werden in 100 ml Methanol gelöst und 1,7 g Piperidin (0,02 Mol) hinzugetropft. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 10 Minuten lang auf dem Wasserbad mäßig erwärmt. Beim Einengen unter vermindertem Druck scheiden sich farblose Kristalle aus dem Reaktionsgemisch aus. Sie werden aus Methanol umkristallisiert.

Farblose Kristalle, Schmp.: 120°

Ausbeute: 0,9 g (14% d. Th.)

Mischschmp. mit authent. Substanz: 120°

Pyrrolidinomethyl-diphenylthioacetamid (24m)



- 1.) 4,5 g Diphenylthioacetamid (0,02 Mol) werden in einem Dreihalskolben mit aufgesetztem Rückflußkühler und Tropftrichter in 100 ml Methanol gelöst

und 0,6 g Paraformaldehyd (0,02 Mol) in dieser Lösung suspendiert. Während man eine Viertelstunde lang mäßig auf dem Wasserbad erwärmt, wird ein Gemisch von 1,4 g Pyrrolidin (0,02 Mol) in 10 ml Methanol langsam hinzugetropft. Es entsteht dabei eine klare Lösung, aus der sich beim Einengen am Rotationsverdampfer Kristalle ausscheiden. Sie werden aus Methanol umkristallisiert.

Farblose Kristalle, Schmp.: 74°

Ausbeute: 1,2 g (19% d. Th.)

4,670 mg Subst.: 12,448 mg CO_2 ; 2,908 mg H_2O

2,900 mg Subst.: 244 ml N_2 (744,5 Torr, $28,5^{\circ}$)

137,6 mg Subst.: 102,2 mg BaSO_4

Ber.: C 73,50 % H 7,14 % N 9,03 % S 10,33 %

Gef.: C 72,74 % H 6,97 % N 9,33 % S 10,21 %

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S}$ (310,47)

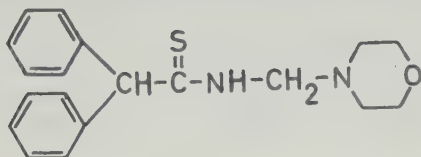
2.) 4,5 g N-Hydroxymethyl-diphenylthioacetamid (0,02 Mol) (23) werden in 100 ml Methanol gelöst und 1,4 g Pyrrolidin (0,02 Mol) hinzugetropft. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 10 Minuten lang auf dem Wasserbad mäßig erwärmt. Beim Einengen unter vermindertem Druck scheiden sich farblose Kristalle aus dem Reaktionsgemisch aus. Sie werden aus Methanol umkristallisiert.

Farblose Kristalle, Schmp.: 74°

Ausbeute: 0,8 g (12,4% d. Th.)

Mischschmp. mit authent. Substanz: 74°

Morpholinomethyl-diphenylthioacetamid (241)



- 1.) 4,5 g Diphenylthioacetamid (0,02 Mol) werden in einem Dreihalskolben mit aufgesetztem Rückflußkühler und Tropftrichter in 100 ml Methanol gelöst und 0,6 g Paraformaldehyd in dieser Lösung suspendiert. Während eine Viertelstunde lang mäßig auf dem Wasserbad erwärmt wird, läßt man ein Gemisch von 1,7 g Morpholin (0,02 Mol) und 10 ml Methanol langsam hinzutropfen. Es entsteht dabei eine klare Lösung, aus der sich beim Einengen am Rotationsverdampfer Kristalle ausscheiden. Sie werden aus Methanol umkristallisiert.

Farblose Kristalle, Schmp.: 173°

Ausbeute: 3,4 g (52,1% d. Th.)

3,849 mg Subst.: 9,806 mg CO₂; 2,375 mg H₂O

4,644 mg Subst.: 0,356 ml N₂ (731,5 Torr, 28,8°)

164,6 mg Subst.: 118,5 mg BaSO₄

Ber.: C 69,90 % H 6,79 % N 8,58 % S 9,83 %

Gef.: C 69,52 % H 6,91 % N 8,34 % S 9,89 %

C₁₉H₂₂N₂OS (326,47)

- 2.) 2,6 g N-Hydroxymethyl-diphenylthioacetamid (0,01 Mol) (23) werden in 50 ml Methanol gelöst und 0,9 g Morpholin (0,01 Mol) hinzugetropft. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 10 Minuten lang auf dem Wasserbad mäßig erwärmt. Beim Einengen

am Rotationsverdampfer scheiden sich farblose Kristalle aus dem Reaktionsgemisch aus. Sie werden aus Methanol umkristallisiert.

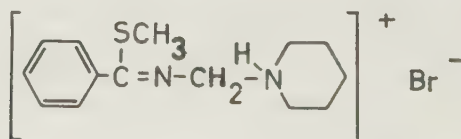
Farblose Kristalle, Schmp.: 173°

Ausbeute: 3,2 g (98,2% d. Th.)

Mischschmp. mit authent. Substanz: 173°

- 3.) 2,8 g N-Chlormethyl-diphenylthioacetamid (0,01 Mol) (45) werden in einem Dreihalskolben mit aufgesetztem Kühler, Rückflußkühler und Tropftrichter in 50 ml abs. Äther suspendiert. Anschließend wird eine Mischung von 0,9 g Morpholin (0,01 Mol) und 10 ml abs. Äther langsam hinzugetropft und bis zur vollständigen Lösung auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Einengen unter vermindertem Druck scheiden sich Kristalle ab, die aus Methanol umkristallisiert werden. Farblose Kristalle, Schmp.: 173°
Ausbeute: 0,8 g (22% d. Th.)
Mischschmp. mit authent. Substanz: 173°

Piperidinomethyl-S-methyl-thiobenzamid-hydrobromid (30)



2,3 g Piperidinomethyl-thiobenzamid (0,01 Mol) (24d) werden in 50 ml Methanol gelöst und 2,0 g Methylbromid hinzugegeben. Dabei wird mit einer Mischung von Methanol/CO₂ gekühlt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch zwei Stunden lang im geschlossenen Rohr auf 45° erwärmt. Beim Einengen am Rotations-

verdampfer scheiden sich farblose Nadeln ab. Sie werden aus Acetonitril umkristallisiert.

Farblose Kristalle, Schmp.: 150°

Ausbeute: 0,24 g (7% d. Th.)

2,752 mg Subst.: 5,029 mg CO₂; 1,507 mg H₂O

2,410 mg Subst.: 188 ml N₂ (723,5 Torr, 27,2°)

16,60 mg Subst.: 0,02-n-Ba(ClO₄)₂:4,96 ml

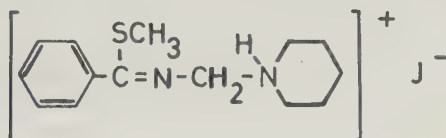
176,7 mg Subst.: 5,45 ml n/10 AgNO₃ (F=1,000)

Ber.: C 51,00 %; H 6,38 %; N 8,50 %; S 9,47 %; Br 24,35 %

Gef.: C 49,87 %; H 6,13 %; N 8,44 %; S 9,58 %; Br 24,61 %

C₁₄H₂₁N₂SBr (329,32)

Piperidinomethyl-S-methyl-thiobenzamid-hydrojodid (30a)



2,3 g Piperidinomethyl-thiobenzamid (0,01 Mol) (24d) werden in 50 ml Methanol gelöst und ein Überschuß von 3,0 g Methyljodid zugegeben. Anschließend wird 10 Minuten lang auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Erkalten und Einengen am Rotationsverdampfer scheiden sich Kristalle aus dem Reaktionsgemisch aus. Sie sind zunächst gelblich, werden aber beim Auswaschen mit wenig Methanol und mit Petroläther farblos. Sie werden aus Acetonitril umkristallisiert.

Farblose Kristalle, Schmp.: 152°

Ausbeute: 0,32 g (12% d. Th.)

4,450 mg Subst.: 7,212 mg CO₂; 2,266 mg H₂O
5,046 mg Subst.: 327 ml N₂ (735 Torr, 25,7°)
178,8 mg Subst.: 112,8 mg BaSO₄
158,7 mg Subst.: 4,17 ml n/10 AgNO₃ (F=1,000)
Ber.: C 44,68 %; H 5,62 %; N 7,44 %; S 8,53 %; J 33,73 %
Gef.: C 44,23 %; H 5,70 %; N 7,16 %; S 8,67 %; J 33,38 %
C₁₄H₂₁N₂SJ (376,31)

Entschwefelung von Piperidinomethyl-thiobenzamid
mit alkalischem Wasserstoffsuperoxyd

Eine Lösung von 4,6 g Piperidinomethyl-thiobenzamid (24d) (0,01 Mol) in 200 ml Äthanol wird mit einer Lösung von 16,0 g Natriumhydroxid in 8,0 g 30%igem Wasserstoffsuperoxid versetzt und diese Lösung 10 Minuten lang auf dem Wasserbad erhitzt. Anschließend wird über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die ursprünglich gelbgefärbte Lösung entfärbt sich und es scheiden sich Natriumsulfatkristalle aus, die abfiltriert werden. Nach Abdampfen des Lösungsmittels hinterbleibt ein farbloser Rückstand, aus dem durch Extraktion mit heißem Wasser Benzamid isoliert werden kann, welches durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit authentischer Substanz nachgewiesen werden kann. Der abgespaltene Formaldehyd wird bei der Umsetzung mit alkalischem Wasserstoffsuperoxyd zu Natriumformiat oxydiert. Beim Ansäuern des Rückstandes tritt ein stechender Geruch nach Ameisensäure auf.

Entschwefelung von Piperidinomethyl-thiobenzamid mit Silbernitrat

4,7 g Piperidinomethyl-thiobenzamid (24d) (0,02 Mol) und 6,8 g Silbernitrat (0,04 Mol) werden in je 50 ml Äthanol gelöst und die beiden Lösungen zusammengegeben. Dabei fällt sofort Silber-sulfid aus der Lösung aus.

Nach Abfiltrieren des Silbersulfids und Abdampfen des Äthanol wird der Rückstand destilliert. Schon beim Abdampfen des Äthanol am Rotationsverdampfer und ebenso bei der Destillation scheidet sich im Kühler Paraformaldehyd aus, der durch Reaktion mit Chromotropsäure identifiziert werden kann. Bei der Destillation wird eine Fraktion erhalten. Es handelt sich um eine farblose Flüssigkeit vom Sdp.: 191°C , die den Brechungsindex $n_D^{20} = 1,529$ hat. Diese Daten stimmen mit denen für Benzonitril überein.

Ausbeute: 4,9 g (prakt. 100% d. Th.)

Hydrolyse von Piperidinomethyl-S-methyl-thiobenzamid- hydrobromid (30)

3,3 g Piperidinomethyl-S-methyl-thiobenzamid-hydrobromid (30) (0,01 Mol) werden mit 30 ml einer 15%igen Chlorwasserstofflösung in einem mit Gaseinleitungsrohr und Rückflußkühler versehenen Kolben unter gleichzeitigem Durchleiten von Stickstoff 30 Minuten lang auf $60 - 70^{\circ}$ erwärmt. Der Rückflußkühler ist dabei mit einem Peligotrohr verbunden, das mit gesättigter Quecksilbercyanidlösung beschickt ist.

Nach einiger Zeit fallen in dem Peligotrohr weiße Kristalle aus der Quecksilbercyanidlösung aus. Sie werden aus Isopropanol umkristallisiert. Ihr Schmelz-

punkt beträgt 174° und entspricht damit dem von Quecksilbermethylmercaptid. Ein Mischschmelzpunkt mit authent. Substanz zeigte keine Depression.

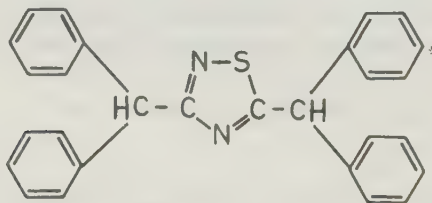
Bei der Destillation des Rückstandes erhält man eine Fraktion. Es handelt sich um eine farblose Flüssigkeit vom Sdp. 191° C, die den Brechungsindex $n_D^{20} = 1,529$ hat.

Diese Daten stimmen mit denen für Benzonitril überein.

In dem Rückstand können außerdem vor der Destillation Formaldehyd und Piperidin bzw. Piperidinhydrochlorid nachgewiesen werden.

Die Umsetzung verläuft quantitativ.

Bis-3,5-diphenylmethyl-1,2,4-thiadiazol (34)



2,3 g Diphenylthioacetamid (0,01 Mol) werden in 20 ml Methanol gelöst und diese Lösung so lange mit einer gesättigten methanolischen Jodlösung versetzt, bis eine bleibende Braunfärbung auftritt. Beim Einengen der Lösung unter vermindertem Druck scheiden sich farblose Nadeln ab, die aus Acetonitril umkristallisiert werden.

Farblose Kristalle, Schmp.: 118°

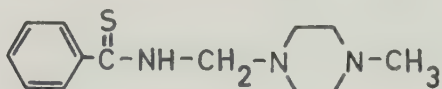
Ausbeute: 2,8 g (67% d. Th.)

4,369 mg Subst.: 13,226 mg CO_2 ; 2,152 mg H_2O

4,474 mg Subst.: 296 ml N_2 (725,5 Torr, $28,0^{\circ}$)

176,7 mg Subst.: 94,52 mg BaSO₄
 Ber.: C 80,50 % H 5,30 % N 6,84 % S 7,66 %
 Gef.: C 80,61 % H 5,51 % N 7,16 % S 7,35 %
 C₂₈H₂₂N₂S (418,57)

1-Methyl-4-thiobenzamidomethyl-piperazin (37)



- 1.) 9,1 g Thiobenzamid (0,07 Mol) werden in einem Dreihalskolben mit aufgesetztem Rückflußkühler und Tropftrichter in 100 ml Methanol gelöst und 2 g Paraformaldehyd in dieser Lösung suspendiert. Während eine Viertelstunde lang mäßig auf dem Wasserbad erwärmt wird, läßt man ein Gemisch von 6,7 g N-Methyl-piperazin (0,07 Mol) und 20 ml Methanol langsam hinzutropfen. Es entsteht dabei eine klare Lösung, aus der sich beim Einengen am Rotationsverdampfer Kristalle ausscheiden, die aus Methanol umkristallisiert werden.

Gelbe Kristalle, Schmp.: 140°

Ausbeute: 15,3 g (87,6% d. Th.)

4,287 mg Subst.: 9,815 mg CO₂; 2,881 mg H₂O

3,013 mg Subst.: 0,448 ml N₂ (743 Torr, 28,1°)

163,6 mg Subst.: 152,3 mg BaSO₄

Ber.: C 62,61 % H 7,68 % N 16,85 % S 12,86 %

Gef.: C 62,48 % H 7,52 % N 16,48 % S 12,79 %

C₁₃H₁₉N₃S (249,38)

- 2.) 5,01 g N-Hydroxymethyl-thiobenzamid (20) (0,03 Mol) werden in 50 ml Methanol gelöst und ein Gemisch von 3,0 g N-Methyl-piperazin (0,03 Mol) und

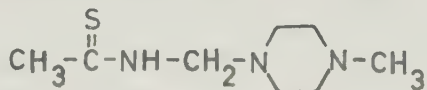
etwas Methanol langsam hinzugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 10 Minuten lang mäßig auf dem Wasserbad erwärmt. Beim Einengen unter vermindertem Druck scheiden sich gelbe Kristalle aus dem Reaktionsgemisch aus. Sie werden aus Methanol umkristallisiert.

Gelbe Kristalle, Schmp.: 140°

Ausbeute: 6,6 g (94,5% d. Th.)

Mischschmp. mit authent. Substanz: 140°

1-Methyl-4-thioacetamidomethyl-piperazin (38)



15,0 g Thioacetamid (0,2 Mol) werden in einem Dreihalskolben mit aufgesetztem Rückflußkühler und Tropftrichter in 100 ml Methanol gelöst und 6,0 g Paraformaldehyd (0,2 Mol) in dieser Lösung suspendiert. Während man eine Viertelstunde lang mäßig auf dem Wasserbad erwärmt, wird ein Gemisch von 20,0 g N-Methyl-piperazin (0,2 Mol) und 100 ml Methanol langsam hinzugetropft. Es entsteht dabei eine klare Lösung, aus der sich beim Einengen am Rotationsverdampfer Kristalle ausscheiden, die aus Benzol umkristallisiert werden.

Farblose Kristalle, Schmp.: 107°

Ausbeute: 2,6 g (14% d. Th.)

4,596 mg Subst.: 8,556 mg CO_2 ; 3,704 mg H_2O

2,491 mg Subst.: 4,98 ml N_2 (726 Torr, $28,2^{\circ}$)

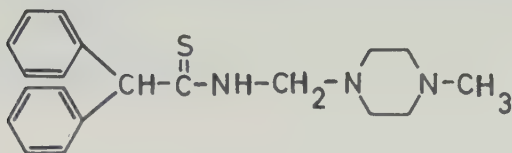
169,4 mg Subst.: 209,8 mg BaSO_4

Ber.: C 51,30 % H 9,14 % N 22,42 % S 17,12 %

Gef.: C 50,80 % H 9,02 % N 21,64 % S 17,02 %

$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$ (187,31)

1-Methyl-4-diphenylthioacetamidomethyl-piperazin (39)



11,5 g Diphenylthioacetamid (0,05 Mol) werden in einem Dreihalskolben mit aufgesetztem Rückflußkühler und Tropftrichter in 100 ml Methanol gelöst und 1,5 g Paraformaldehyd (0,05 Mol) in dieser Lösung suspendiert. Während man eine Viertelstunde lang mäßig auf dem Wasserbad erwärmt, wird ein Gemisch von 5,0 g N-Methyl-piperazin (0,05 Mol) und 100 ml Methanol langsam hinzugetropft. Es entsteht dabei eine klare Lösung, aus der sich beim Einengen am Rotationsverdampfer Kristalle ausscheiden, die aus Benzol umkristallisiert werden.

Farblose Kristalle, Schmp. 117°

Ausbeute: 7,5 g (44,1% d. Th.)

3,507 mg Subst.: 9,168 mg CO₂; 2,332 mg H₂O

2,885 mg Subst.: 0,335 ml N₂ (729,0 Torr, 29,0°)

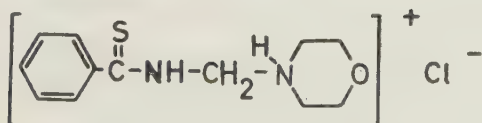
164,9 mg Subst.: 111,7 mg BaSO₄

Ber.: C 70,75 % H 7,42 % N 12,38 % S 9,45 %

Gef.: C 71,34 % H 7,44 % N 12,58 % S 9,31 %

C₂₀H₂₅N₃S (339,51)

Morpholinomethyl-thiobenzamid-hydrochlorid (36a)



2,4 g Morpholinomethyl-thiobenzamid (0,01 Mol)

(24e) werden in 100 ml abs. Äther gelöst und in die Lösung 10 Minuten lang trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Dabei scheiden sich nach einiger Zeit Kristalle ab, die mit Petroläther gewaschen werden. Gelbe Kristalle, Schmp.: 162°

Ausbeute: 2,6 g (prakt. 100% d. Th.)

4,815 mg Subst.: 9,254 mg CO₂; 2,479 mg H₂O

3,865 mg Subst.: 369 ml N₂ (735 Torr, 26,2°)

143,7 mg Subst.: 126,6 mg BaSO₄

173,4 mg Subst.: 6,2 ml n/10 AgNO₃ (F=1,000)

Ber.: C 52,83 % H 6,28 % N 10,27 % S 11,76 %

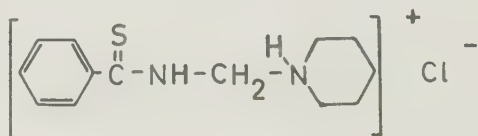
Cl 13,00 %

Gef.: C 52,45 % H 5,76 % N 10,53 % S 12,10 %

Cl 12,70 %

C₁₂H₁₇N₂OSCl (272,81)

Piperidinomethyl-thiobenzamid-hydrochlorid (36b)



23,4 g Piperidinomethyl-thiobenzamid (0,1 Mol) (24d) werden in 200 ml abs. Äther gelöst und in die Lösung 10 Minuten lang trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Die sich dabei abscheidenden Kristalle werden abgesaugt und mit Petroläther gewaschen.

Gelbe Kristalle, Schmp.: 158°

Ausbeute: 26,9 g (prakt. 100% d. Th.)

3,637 mg Subst.: 7,663 mg CO₂; 2,322 mg H₂O

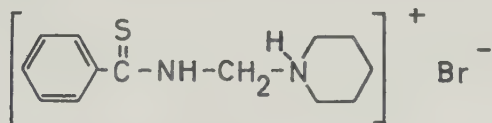
4,332 mg Subst.: 394 ml N₂ (742 Torr, 25,2°)

152,7 mg Subst.: 129,0 mg BaSO₄

164,7 mg Subst.: 6,02 ml n/10 AgNO₃ (F=1,000)

Ber.: C 57,65 % H 7,07 % N 10,35 % S 11,84 %
 Cl 13,09 %
 Gef.: C 57,50 % H 7,14 % N 10,16 % S 11,61 %
 Cl 12,98 %
 $C_{13}H_{19}N_2SCl$ (270,83)

Piperidinomethyl-thiobenzamid-hydrobromid (36c)



23,4 g Piperidinomethyl-thiobenzamid (0,1 Mol)
 (24d) werden in 200 ml abs. Äther gelöst und in diese
 Lösung 10 Minuten lang trockener Bromwasserstoff ein-
 geleitet. Die sich dabei abscheidenden Kristalle wer-
 den abgesaugt und aus Acetonitril umkristallisiert.

Gelbe Kristalle, Schmp.: 150°

Ausbeute: 28,5 g (90% d. Th.)

4,270 mg Subst.: 7,735 mg CO₂; 2,288 mg H₂O

3,184 mg Subst.: 249 ml N₂ (735 Torr, 24,7°)

137,8 mg Subst.: 102,0 mg BaSO₄

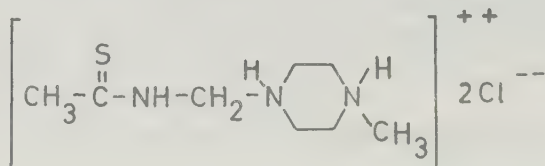
173,8 mg Subst.: 5,4 ml n/10 AgNO₃ (F=1,000)

Ber.: C 49,52 % H 6,07 % N 8,89 % S 10,17 %
 Br 25,34 %

Gef.: C 49,43 % H 6,00 % N 8,67 % ; 10,00 %
 Br 24,80 %

$C_{13}H_{19}N_2SBr$ (315,29)

1-Methyl-4-thioacetamidomethyl-piperazin-bis-
hydrochlorid (40)



In eine ätherische Lösung von 1,9 g 1-Methyl-4-thioacetamidomethyl-piperazin (0,01 Mol) (38) wird eine Minute lang trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Das Reaktionsprodukt fällt sofort in Form farbloser Kristalle aus dem Reaktionsgemisch aus.

Schmp.: 138 - 140°

Ausbeute: 2,5 g (prakt. 100 % d. Th.)

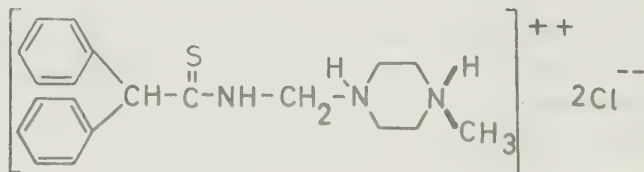
167,4 mg Subst.: 13,0 ml n/10 AgNO₃ (F=1,000)

Ber.: Cl 27,23 %

Gef.: Cl 27,51 %

C₈H₁₈N₃SCl₂ (259,24)

1-Methyl-4-diphenylthioacetamidomethyl-piperazin-
bis-hydrochlorid (40a)



In eine ätherische Lösung von 3,4 g 1-Methyl-4-diphenylthioacetamidomethyl-piperazin (0,01 Mol) (39) wird eine Minute lang trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Dabei fällt das Reaktionsgemisch in Form farbloser Kristalle aus.

Farblose Kristalle, Schmp.: 129 - 131°

Ausbeute: 4,0 g (prakt. 100 % d. Th.)

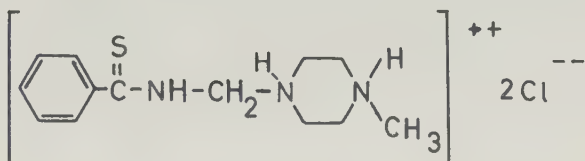
154,5 mg Subst.: 7,9 ml n/10 AgNO₃ (F=1,000)

Ber.: Cl 17,19 %

Gef.: Cl 17,60 %

C₂₀H₂₇N₃SCl₂ (412,44)

1-Methyl-4-thiobenzamidomethyl-piperazin-bis-hydrochlorid (41)



In eine ätherische Lösung von 2,5 g 1-Methyl-4-thiobenzamidomethyl-piperazin (0,01 Mol) (37) wird eine Minute lang trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Das Reaktionsprodukt fällt sofort in Form von gelben Kristallen aus.

Schmp.: 168 - 170°

Ausbeute: 3,0 g (prakt. 100 % d. Th.)

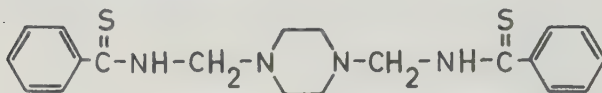
148,25 mg Subst.: 7,49 ml n/10 AgNO₃ (F=1,000)

Ber.: Cl 22,0 %

Gef.: Cl 22,2 %

C₁₃H₂₁N₃SCl₂ (322,32)

Bis-piperazinomethyl-thiobenzamid (42)



5,5 g Thiobenzamid (0,04 Mol) werden in einem Dreihalskolben mit aufgesetztem Rückflußkühler und Tropftrichter in 100 ml Methanol gelöst und 1,2 g Paraformaldehyd (0,04 Mol) in dieser Lösung suspendiert. Während man eine Viertelstunde lang mäßig auf dem Wasserbad erwärmt, wird eine Lösung von 1,7 g Piperazin (0,02 Mol) in 100 ml Methanol langsam hinzugetropft. Es entsteht dabei eine klare Lösung, aus der sich beim Einengen am Rotationsverdampfer Kristalle ausscheiden. Sie werden aus Methanol umkristallisiert.

Farblose Kristalle, Schmp.: 177°

Ausbeute: 5,3 g (69 % d. Th.)

3,139 mg Subst.: 7,088 mg CO₂; 1,775 mg H₂O

2,879 mg Subst.: 379 ml N₂ (744,5 Torr, 28,6°)

7,36 mg Subst.: 3,70 ml 0,02n-Ba(ClO₄)₂

Ber.: C 62,46 % H 6,29 % N 14,57 % S 16,68 %

Gef.: C 61,62 % H 6,33 % N 14,60 % S 1.) 16,11 %

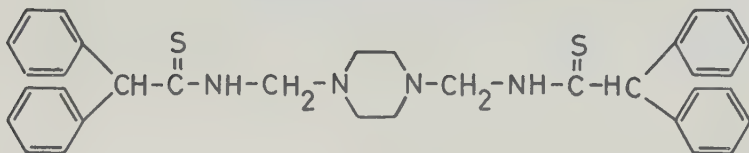
2.) 16,31 %

C₂₀H₂₄N₄S₂ (384,58)

2. Schwefelbest.: 163,4 mg Subst. 194,0 mg BaSO₄

Ber.: 16,68 % Gef.: 16,31 %

Bis-piperazinomethyl-diphenylthioacetamid (43)



- 1.) 9,1 g Diphenylthioacetamid (0,04 Mol) werden in einem Dreihalskolben mit aufgesetztem Rückflußkühler und Tropftrichter in 100 ml Methanol gelöst und 1,2 g Paraformaldehyd (0,04 Mol) in dieser Lösung suspendiert. Während eine Viertelstunde lang mäßig auf dem Wasserbad erwärmt wird, läßt man eine Lösung von 1,7 g Piperazin (0,02 Mol) in 100 ml Methanol langsam hinzutropfen. Es entsteht dabei eine klare Lösung, aus der sich beim Einengen am Rotationsverdampfer Kristalle ausscheiden.

Sie werden aus Methanol umkristallisiert.

Farblose Kristalle, Schmp.: 174,0°

Ausbeute: 8,8 g (78% d. Th.)

4,485 mg Subst.: 11,739 mg CO₂; 2,514 mg H₂O

2,867 mg Subst.: 0,265 ml N₂ (724 Torr, 28,2°)

124,6 mg Subst.: 98,9 mg BaSO₄

Ber.: C 72,30 % H 6,43 % N 9,92 % S 11,35 %

Gef.: C 71,43 % H 6,27 % N 9,98 % S 10,91 %

C₃₄H₃₆N₄S₂ (564,82)

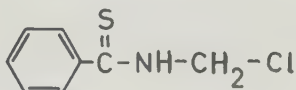
- 2.) 4,5 g N-Hydroxymethyl-diphenyl-thioacetamid (0,02 Mol) werden in 100 ml Methanol gelöst und 0,9 g Piperazin (0,01 Mol), gelöst in etwas Methanol, hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 10 Minuten lang mäßig auf dem Wasserbad erwärmt. Beim Ein-

engen unter vermindertem Druck scheiden sich farblose Kristalle aus dem Reaktionsgemisch aus. Sie werden aus Acetonitril umkristallisiert.

Farblose Kristalle, Schmp.: 174°

Ausbeute: 3,2 g (47,1 % d. Th.)

N-Chlormethyl-thiobenzamid (44)



- 1.) 1,7 g N-Hydroxymethyl-thiobenzamid (0,01 Mol) (20) werden in 150 ml abs. Äther gelöst und in die Lösung eine Minute lang trockener Chlorwasserstoff einge-
leitet. Es tritt nach einiger Zeit eine Trübung auf und nach zweistündigem Stehenlassen scheiden sich gelbe Kristalle ab. Sie werden aus Dioxan/Äther umkristallisiert.

Gelbe Kristalle, Schmp.: 126 - 130° (unter Zersetzung)

Ausbeute: 22,4 g (61 % d. Th.)

3,843 mg Subst.: 7,104 mg CO₂; 1,596 mg H₂O

3,316 mg Subst.: 256 ml N₂; (716 Torr, 26,3°)

112,7 mg Subst.: 146,1 mg BaSO₄

146,7 mg Subst.: 109,8 mg AgCl

C₈H₈NSCl (185,68)

Ber.: C 51,75 % H 4,35 % N 7,54 % S 17,27 %
Cl 19,09 %

Gef.: C 50,49 % H 4,65 % N 8,30 % S 17,81 %
Cl 18,52 %

- 2.) 1,7 g N-Hydroxymethyl-thiobenzamid (0,01 Mol) werden in 150 ml abs. Äther gelöst und diese Lösung mit 1,1 g frisch destilliertem Chlorameisensäure-

äthylester versetzt. Nach einiger Zeit tritt eine Trübung auf und das Reaktionsprodukt scheidet sich in Form gelber Kristalle aus.

Gelbe Kristalle, Schmp.: $126 - 128^{\circ}$

Ausbeute: 0,3 g (18 % d. Th.)

Mischschmp. mit authent. Subst.: $126 - 128^{\circ}$

- 3.) 3,3 g N-Hydroxymethyl-thiobenzamid (20) (0,02 Mol) werden in 50 ml abs. Äther gelöst und mit 2,8 g frisch destilliertem Benzoylchlorid versetzt.

Das Reaktionsgemisch wird über Nacht im Eisschrank stehengelassen; dabei scheiden sich gelbe Kristalle aus, die aus Dioxan/Äther umkristallisiert werden.

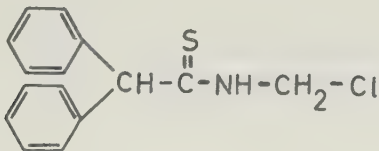
Gelbe Kristalle, Schmp.: $126 - 128^{\circ}$

Ausbeute: 0,5 g (14% d. Th.)

Mischschmp. mit authent. Subst.: $126 - 128^{\circ}$

Nach Abdampfen des Lösungsmittels kann aus dem Rückstand durch Sublimation Benzoesäure gewonnen werden.

N-Chlormethyl-diphenyl-thioacetamid (45)



2,6 g N-Hydroxymethyl-diphenyl-thioacetamid (0,1 Mol) (23) werden in 150 ml abs. Äther gelöst und in die Lösung eine Minute lang Chlorwasserstoff einge-
leitet. Nach einiger Zeit tritt eine Trübung auf und ein Teil des Reaktionsproduktes scheidet sich in Form

einer gelben, schmierigen Masse ab. Der größere Teil scheidet sich bei längerem Stehenlassen ab. Er wird mit Petroläther ausgekocht und anschließend aus Dioxan/Äther umkristallisiert.

Gelbliche Kristalle, Schmp.: $168 - 170^{\circ}$ (unter Zers.)

Ausbeute: 0,6 g (22% d. Th.)

2,693 mg Subst.: 120 ml N_2 ; (734,5 Torr, $28,2^{\circ}$)

174,2 mg Subst.: 145,2 mg $BaSO_4$

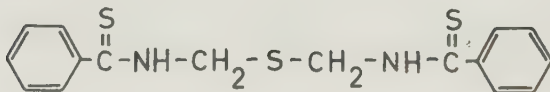
257,1 mg Subst.: 129,0 mg $AgCl$

$C_{15}H_{14}NSCl$ (275,81)

Ber.: N 5,08 % S 11,63 % Cl 12,86 %

Gef.: N 4,88 % S 11,45 % Cl 12,41 %

Bis-thiobenzamidomethyl-thioäther (48)



Zu einer Suspension von 1,9 g N-Chlormethyl-thiobenzamid (0,01 Mol) (44) in 5 ml abs. Äther werden 0,7 g Natriumbenzylat (0,01 Mol) unter Rühren langsam zugegeben. Nach etwa halbstündigem schwachem Erwärmen unter fortwährendem Rühren wird die ätherische Lösung von ausgefallenem Natriumchlorid abfiltriert. Beim Einengen der ätherischen Lösung am Rotationsverdampfer scheiden sich gelbe Kristalle aus.

Gelbe Kristalle, Schmp.: 132°

Ausbeute: 0,95 g (86% d. Th.)

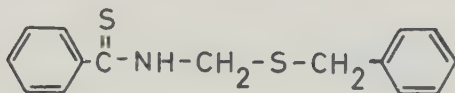
3,416 mg Subst.: 7,217 mg CO_2 ; 1,437 mg H_2O

5,438 mg Subst.: 415 ml N_2 (723,5 Torr, $27,4^{\circ}$)

4,73 mg Subst.: 4,22 ml 0,02n- $Ba(ClO_4)_2$

Ber.: C 57,79 % H 4,85 % N 8,42 % S 28,93 %
 Gef.: C 57,65 % H 4,71 % N 8,27 % S 28,60 %
 $C_{16}H_{16}N_2S_3$ (332,52)

Thiobenzamidomethyl-benzylsulfid (55)



- 1.) 0,3 g N-Chlormethyl-thiobenzamid (0,002 Mol) (44) werden in einem Kölbchen unter einem trockenen Stickstoffstrom mit 0,2 g Benzylmercaptan (0,002 Mol) versetzt. Unter Erwärmung tritt Reaktion ein. Anschließend wird noch eine Viertelstunde auf dem Wasserbad erwärmt. Mit etwas Methanol wird das Reaktionsprodukt aus dem Kölbchen herausgelöst. Beim Einengen am Rotationsverdampfer entstehen gelbe Nadeln. Sie werden mit Petroläther gewaschen und anschließend aus Methanol umkristallisiert.

Gelbe Nadeln, Schmp.: 86°

Ausbeute: 0,1 g (24% d. Th.)

3,815 mg Subst.: 9,142 mg CO_2 ; 1,890 mg H_2O

3,896 mg Subst.: 171 ml N_2 (716 Torr, $26,2^{\circ}$)

6,27 mg Subst.: 4,57 ml 0,01n-Ba(ClO_4)₂

Ber.: C 65,89 % H 5,53 % N 5,13 % S 23,46 %

Gef.: C 65,39 % H 5,54 % N 4,72 % S 23,37 %

$C_{15}H_{15}NS_2$ (273,43)

- 2.) 1,7 g N-Hydroxymethyl-thiobenzamid (0,01 Mol) werden in 100 ml Methanol gelöst und mit 1,24 g Benzylmercaptan (0,01 Mol) versetzt. Nach Zusatz von 1 ml konz. Schwefelsäure wird eine Viertelstunde lang unter

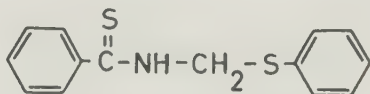
Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Einengen am Rotationsverdampfer scheiden sich lange, gelbe Nadeln aus. Sie werden mit Petroläther gewaschen und anschließend aus Methanol umkristallisiert.

Schmp.: 86°

Mischschmp. mit authent. Substanz: 85°

Ausbeute: 2,31 g (84% d. Th.)

Thiobenzamidomethyl-phenylsulfid (56)



1,7 g N-Hydroxymethyl-thiobenzamid (0,01 Mol) (20) werden in 100 ml Methanol gelöst und mit 1,1 g Thio-phenol (0,01 Mol) versetzt. Nach Zusatz von 1 ml konz. Schwefelsäure wird eine Viertelstunde lang unter Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Einengen am Rotationsverdampfer scheiden sich kleine, gelbe Nadeln aus, die mit Petroläther gewaschen und aus Methanol umkristallisiert werden.

Gelbe Nadeln, Schmp.: 91°

Ausbeute: 2,1 g (82% d. Th.)

3,021 mg Subst.: 7,220 mg CO_2 ; 1,352 mg H_2O

4,297 mg Subst.: 0,198 ml N_2 (736 Torr, $27,7^{\circ}$)

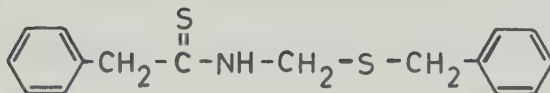
194,1 mg Subst.: 348,8 mg BaSO_4

Ber.: C 64,82 % H 5,05 % N 5,40 % S 24,73 %

Gef.: C 65,22 % H 5,01 % N 5,06 % S 24,69 %

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NS}_2$ (259,39)

Phenylthioacetamidomethyl-benzylsulfid (57)



1,8 g N-Hydroxymethyl-phenylthioacetamid (22) (0,01 Mol) werden in 100 ml Methanol gelöst und mit 1,2 g Benzylmercaptan (0,01 Mol) versetzt. Nach Zusatz von 1 ml konz. Schwefelsäure wird eine halbe Stunde lang unter Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Einengen am Rotationsverdampfer scheiden sich farblose Nadeln aus dem Reaktionsgemisch aus. Sie werden mit Petroläther gewaschen und aus Methanol umkristallisiert.

Farblose Nadeln, Schmp.: 75°

Ausbeute: 2,85 g (99,2% d. Th.)

2,980 mg Subst.: 7,188 mg CO₂; 1,504 mg H₂O

3,522 mg Subst.: 0,158 ml N₂ (729,0 Torr, 25,2°)

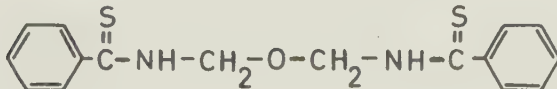
166,8 mg Subst.: 270,9 mg BaSO₄

Ber.: C 66,85 % H 5,96 % N 4,87 % S 22,32 %

Gef.: C 65,82 % H 5,65 % N 4,86 % S 22,31 %

C₁₆H₁₇NS (287,46)

Bis-thiobenzamidomethyl-äther (58)



1,67 g N-Hydroxymethyl-thiobenzamid (0,01 Mol) (20) werden in 20 ml Chloroform unter Zusatz weniger

Kristalle p-Toluol-sulfonsäure drei Stunden unter Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt. Es entsteht dabei eine gelbe, viskose Flüssigkeit nach Einengen am Rotationsverdampfer. Nach zweistündigem Stehenlassen im Eisschrank scheiden sich gelbe Kristalle aus, die mit Chloroform/Petroläther gewaschen werden. Gelbe Kristalle, Schmp.: 154°

Ausbeute: 1,6 g (52% d. Th.)

4,146 mg Subst.: 9,167 mg CO₂; 1,885 mg H₂O

2,079 mg Subst.: 167 ml N₂ (734,5 Torr, 29,0°)

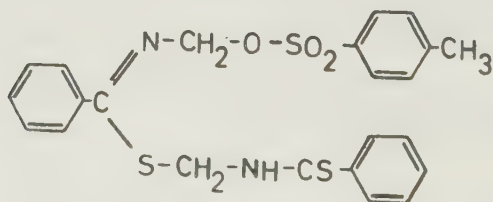
112,9 mg Subst.: 165,4 mg BaSO₄

Ber.: C 60,72% H 5,10% N 8,86% S 20,26%

Gef.: C 60,34% H 5,09% N 8,77% S 20,13%

C₁₆H₁₆N₂OS₂

N-Tosyl-hydroxymethyl-S-thiobenzamidomethyl-
benziminiothioäther (59)



1,7 g N-Hydroxymethyl-thiobenzamid (20) (0,01 Mol) werden in 100 ml abs. Äther gelöst und unter Rühren 1,7 g p-Toluol-sulfonsäure (0,01 Mol) hinzugegeben. Nach zwölfstündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur scheiden sich gelbe Nadeln aus dem Reaktionsgemisch aus. Sie werden aus Acetonitril umkristallisiert. Gelbe Nadeln, Schmp.: 126° (unter Zersetzung)

Ausbeute: 1,0 g (31 4 d. Th.)

1. 2,838 mg Subst.: 5,917 mg CO₂; 1,158 mg H₂O

+ 2. 4,030 mg Subst.: 8,405 mg CO₂; 1,700 mg H₂O

1. 4,293 mg Subst.: 0,236 ml N₂ (734,5 Torr, 29,5°)

+ 2. 3,110 mg Subst.: 0,177 ml N₂ (724,0 Torr, 25,0°)

+ 2. 8,549 mg Subst.: 12,700 mg BaSO₄

Ber.: C 58,71 % H 4,71 % O 10,2 % N 5,96 % S 20,42 %

1. Gef.: C 56,90 % H 4,57 % O --- N 5,99 % S ----

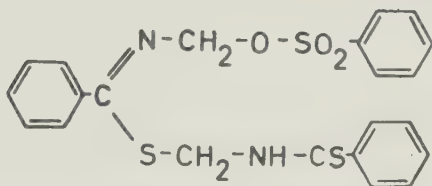
2. Gef.: C 57,44 % H 4,76 % O --- N 6,21 % S 20,40 %

C₂₃H₂₂N₂O₃S₃ (470,643)

+) Die Analyse Nr. 2 wurde vom Mikroanalyt. Laborat.

Ilse Beetz angefertigt.

N-Sulfonyl-hydroxymethyl-S-thiobenzamidomethyl-
benziminiothioäther (60)



1,7 g N-Hydroxymethyl-thiobenzamid (20) (0,01 Mol)
werden in 100 ml abs. Äther gelöst und unter Rühren
1,7 g Benzolsulfonsäure (0,01 Mol) hinzugegeben.
Nach zwölfstündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur
scheiden sich gelbe Nadeln aus dem

Reaktionsgemisch aus. Sie werden aus Acetonitril umkristallisiert.

Gelbe Nadeln, Schmp.: 154° (unter Zersetzung)

Ausbeute: 1,1 g (31% d. Th.)

1. 4,628 mg Subst.: 9,608 mg CO_2 ; 1,930 mg H_2O

+ 2. 4,423 mg Subst.: 9,145 mg CO_2 ; 1,800 mg H_2O

1. 3,360 mg Subst.: 0,181 ml N_2 (736,5 Torr, $25,5^{\circ}$)

+ 2. 3,555 mg Subst.: 0,212 ml N_2 (724,0 Torr, $24,0^{\circ}$)

+ 2. 9,454 mg Subst.: 14,410 mg BaSO_4

Ber.: C 57,90 % H 4,41 % O 10,51 % N 6,14 % S 21,05 %

1. Gef.: C 56,65 % H 4,67 % O ----- N 5,97 % S -----

+ 2. Gef.: C 56,44 % H 4,56 % O ----- N 6,53 % S 20,93 %

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_3$ (456,616)

⁺) Die An. Nr. 2 wurde vom Mikroanal. Lab.

Ilse Beetz angefertigt.

Lebenslauf

Am 29. Mai 1936 wurde ich als Sohn des Regierungsrates Dr. Ing. Alfred Hotzel und seiner Ehefrau, der Apothekerin Ilse, geb. John in Beelitz in der Mark Brandenburg geboren. Nachdem ich die Volksschulen in Berlin-Zehlendorf, Ilsenburg/Harz und Ulfen Krs. Rotenburg/Fulda besucht hatte, wurde ich im Herbst 1948 in die Sexta des Realgymnasiums in Sontra aufgenommen. Die Reifeprüfung legte ich im März 1957 in Sontra ab.

Nach anschließender Praktikantenzeit in der Einhorn-Apotheke in Goslar bestand ich im März 1959 die pharmazeutische Vorprüfung in Braunschweig. Im Sommersemester 1959 begann ich mit dem Studium der Pharmazie an der Philipps-Universität in Marburg. Das Studium schloß ich im März 1962 mit der pharmazeutischen Prüfung ab. Seitdem bin ich als Doktorand von Herrn Prof. Dr. H. Böhme am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie tätig, wo ich auch seit März 1964 als wissenschaftlicher Angestellter und seit Februar 1965 als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle tätig bin. Mit Wirkung vom 1. Juni 1963 wurde mir die Approbation als Apotheker erteilt.

Am 5. Juli 1963 heiratete ich die Pharmaziestudentin Dorothee Ullrich aus Niederbeisheim und habe ein Kind.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren Böhme, Dimroth, Drawert, Mahr, Schmid, Siegert, v. Stosch und Walcher.

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie in Marburg auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Böhme. Für seine stets wohlwollende Hilfe und großzügige Unterstützung möchte ich an dieser Stelle danken.

